



Université de Montréal

**La néphrectomie partielle chez les patients atteints  
du cancer du rein de stade T1b**

Par

Malek Meskawi

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M.Sc)

en sciences biomédicales

option générale

Avril, 2014

© Malek Meskawi, 2014

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé:

**La néphrectomie partielle chez les patients atteints  
du cancer du rein de stade T1b**

Présenté par:

Malek Meskawi

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Diego Barrieras, président rapporteur

Dr Pierre Karakiewicz, directeur de recherche

Dr Thierry Lebeau, membre de jury

## Résumé

**Objectif :** La néphrectomie partielle est reconnue actuellement comme le traitement de choix des tumeurs de moins de 7 cm. Le but de notre étude est de comparer le taux de mortalité lié au cancer du rein suite au traitement par néphrectomie partielle ou radicale chez les patients de stade T1b, de présenter la tendance temporelle du taux d'intervention par néphrectomie partielle pour les tumeurs de stade T1b et d'identifier les facteurs sociodémographiques et tumoraux qui influencent le choix thérapeutique entre les deux types de traitement chirurgical.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude épidémiologique de type rétrospective. La population de patients provient de la base de donnée SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) qui regroupe une grande proportion de la population nord-américaine. Dans notre étude, nous avons utilisé l'analyse par régression logistique pour identifier les facteurs sociodémographiques associés à l'intervention par néphrectomie partielle. Dans un deuxième temps, nous avons comparé la mortalité liée au cancer entre les deux options chirurgicales, après association par score de tendance pour diminuer les différences de base entre les deux populations. Nos critères étaient l'âge, la race, le sexe, l'état civil, le niveau socioéconomique, la taille tumorale, le grade nucléaire, l'histologie et la localité du centre hospitalier. L'analyse des données a été faite par le logiciel SPSS.

**Résultats :** Le taux d'interventions par néphrectomie partielle a augmenté de 1,2% en 1988 à 15,9% en 2008 ( $p < 0,001$ ). Les jeunes patients, les tumeurs de petite taille, les

patients de race noire, ainsi que les hommes sont plus susceptibles d'être traités par néphrectomie partielle (tous les  $p < 0,002$ ). Parmi le groupe ciblé, le taux de mortalité lié au cancer à 5 ans et à 10 ans est de 4,4 et de 6,1% pour les néphrectomies partielles et de 6,0 et 10,4% pour les néphrectomies radicales ( $p = 0,03$ ). Après ajustement de toutes les autres variables, les analyses de régression montrent que le choix entre les deux types de néphrectomie n'est pas associé à la mortalité liée au cancer (hazard ratio: 0,89,  $p = 0,5$ ).

**Conclusion :** Malgré un contrôle oncologique équivalent, le taux d'intervention par néphrectomie partielle chez les patients ayant un cancer du rein T1b est faible en comparaison à la néphrectomie radicale.

**Mots clés :** néphrectomie partielle, T1b, cancer du rein, analyse des risques associés, mortalité liée au cancer.

## Abstract

**Objectives:** To examine utilization rates of partial nephrectomy relative to radical nephrectomy for T1b renal cell carcinoma in contemporary years, to identify sociodemographic and disease characteristics associated with partial nephrectomy use, and to compare effectiveness of partial vs. radical nephrectomy with respect to cancer control outcomes.

**Materials and Methods:** Using the Surveillance, Epidemiology, and End results database, 16,333 patients treated with partial or radical nephrectomy for T1bN0M0 renal cell carcinoma between 1988 and 2008 were identified. Logistic regression models were performed to identify determinants of partial nephrectomy. Subsequently, cumulative incidence rates of cancer-specific and other-cause mortality between partial and radical nephrectomy were assessed, within the matched cohort. Finally, we relied on competing-risks regression analyses for prediction of cancer-specific mortality, after adjusting for other-cause mortality, and vice-versa.

**Results:** The utilization rate of partial nephrectomy increased from 1.2% in 1988 to 15.9% in 2008 ( $P<0.001$ ). Younger individuals, smaller tumors, persons of black race, as well as men were more likely to be treated with partial nephrectomy in the current cohort (all  $P\leq 0.002$ ). In the post-propensity cohort, the 5- and 10-year cancer-specific mortality rates were 4.4 and 6.1% for partial vs. 6.0 and 10.4% for radical nephrectomy, respectively ( $P=0.03$ ). Following adjustment for other covariates, competing-risks regression analyses showed that nephrectomy type was not statistically significantly associated with cancer-specific mortality, even after adjusting for other-cause mortality (hazard ratio: 0.89,  $P=0.5$ ).

**Conclusions:** Despite a comparable cancer control outcome, consideration of partial over radical nephrectomy in T1b renal cell carcinoma individuals remains conservative in recent years.

**Keywords:** Competing-risk analyses, partial nephrectomy, renal cell carcinoma and T1b.

## Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Dédicace.....	x
Remerciements.....	xi

## Chapitre 1 : Introduction

<b>1. Épidémiologie.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Présentation clinique.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Pathologie.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Stade tumoral.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Facteurs pronostiques.....</b>	<b>14</b>
5.1. Facteurs anatomiques.....	14
5.2. Facteurs histologiques.....	14
5.3. Facteurs cliniques.....	15
5.4. Facteurs biologiques, moléculaires et génétiques.....	15
5.5. Modèles pronostiques.....	15
<b>6. Traitement.....</b>	<b>17</b>
6.1. Surveillance active.....	17



6.1.1. La biopsie rénale.....	19
6.2. Néphrectomie radicale.....	19
6.3. Néphrectomie partielle.....	20
6.3.1. Le contrôle oncologique.....	21
6.3.2. La morbidité péri-opératoire.....	22
6.3.3. La fonction rénale.....	23
6.3.4. Le risque cardiovasculaire et la survie globale.....	24
6.4. Traitement focal.....	25
6.4.1. La cryoablation.....	26
6.4.2. La radiofréquence.....	26
<b>7. Revue de la littérature.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Objectifs et hypothèses.....</b>	<b>31</b>
<b>Chapitre 2 : L'article scientifique.....</b>	<b>32</b>
Partial and radical nephrectomy provide comparable long-term cancer control for T1b renal cell carcinoma.	
Malek Meskawi, Andreas Becker, Marco Bianchi, Quoc-Dien Trinh, Florian Roghmann, Zhe Tian, Markus Graefen, Paul Perrotte, Pierre I. Karakiewicz, Maxine Sun.	
<b>Discussion.....</b>	<b>56</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>62</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>63</b>

## Liste des figures

### Chapitre 1

**Figure 1 :** Image histologique du carcinome rénal à cellules claires.

**Figure 2 :** Image histologique du carcinome papillaire type 1.

**Figure 3 :** Image histologique du carcinome rénal chromophile.

**Figure 4 :** Image histologique du carcinome rénal à cellules claires avec  
différentiation sarcomatoïde.

### Article scientifique

**Figure 1 :** Utilization rate of partial nephrectomy in T1bN0M0 renal cell  
carcinoma patients, SEER 1988- 2008.

**Figure 2 :** Cumulative incidence plots depicting cancer-specific mortality (CSM) [A]  
and other-cause mortality (OCM) [B] rates at 5 and 10 years in T1bN0M0  
renal cell carcinoma patients treated with partial nephrectomy (PN) or  
radical nephrectomy (RN), SEER 1988- 2008.

## Liste des tableaux

### Chapitre 1

**Tableau 1 :** Les syndromes héréditaires du cancer du rein

**Tableau 2 :** Système de stadification TNM pour le cancer du rein (7<sup>ème</sup> édition, 2010).

### Article scientifique

**Tableau 1 :** Prepropensity and postpropensity baseline descriptive characteristics of 16,333 T1b renal cell carcinoma patients treated with partial or radical nephrectomy, SEER 1988-2008.

**Tableau 2 :** Prepropensity univariate and multivariate logistic regression analyses focusing on determinants of partial nephrectomy use in patients with T1b renal cell carcinoma treated with either partial or radical nephrectomy.

**Tableau 3:** Postpropensity univariable and multivariable competing-risks regression analyses for prediction of cancer-specific mortality among 16,333 T1b renal cell carcinoma patients, SEER 1988-2008.

## Liste des abréviations

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results.

VHL : Von-Hippel Lindeau.

OMS : Organisation mondiale de santé.

AJCC : American Joint Committee on Cancer.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

## Dédicace

Je tiens à dédier ce travail à mon épouse, mes parents et à toute ma famille qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant les moments difficiles. Aucune dédicace, aussi expressive soit-elle, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour vous. Pour mes parents et ma famille, merci pour l'éducation et les valeurs que vous avez su m'inculquer. Que dieu vous donne santé, bonheur et longue vie. Pour mon épouse, merci pour ton attention, ton soutien, ta patience et tes encouragements. Que dieu te protège de tout mal. J'essaie de travailler fort malgré les difficultés rencontrées pour que tu sois toujours fière de moi.

## Remerciements

Dr. Diego Barrieras, vous m'avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de ce jury. Merci pour votre écoute, votre confiance et votre soutien dont vous m'avez fait preuve tout au long de ces années. Vous avez acquis ma reconnaissance et mon plus profond respect, pour toujours.

Dr. Thierry Lebeau, je vous remercie également d'avoir accepté de faire partie du jury pour examiner ce travail. Je vous prie d'accepter en retour l'assurance de mon plus profond respect.

Je voudrais exprimer par la même occasion toute ma gratitude à Dr. Pierre Karakiewicz qui m'a donné la possibilité de poursuivre mes études à la Faculté des études supérieures au sein de l'Unité de recherche quantitative et évaluative du CHUM. Je vous remercie pour la qualité de votre encadrement, toujours apprécié par les étudiants, et de votre attention à dépister les problèmes rencontrés. Votre patience, votre rigueur, votre disponibilité ainsi que votre bonne humeur sont autant de qualités qui ont permis de me guider dans cette discipline. Merci pour vos encouragements sans faille. Les mots ne suffisent pas à exprimer l'ampleur de ma gratitude et de ma reconnaissance.

L'achèvement de ce mémoire est l'occasion pour moi de remercier celles et ceux qui m'ont aidé au cours de ces années. J'exprime toute ma gratitude aux différents membres du laboratoire pour leur accueil et leur disponibilité. Merci à Dr. Mathieu Latour pour les images pathologiques.

## **Chapitre 1 : Introduction**

### **1. Épidémiologie**

Le cancer du rein représente 3.8% des néoplasies malignes de l'adulte: 5% des cancers chez les hommes (au sixième rang) et 3% des cancers chez les femmes (au huitième rang). (1) Selon les données de la Société canadienne du cancer, le taux d'incidence du cancer du rein en 2013 était de 12.5 cas par 100,000 habitants au Canada. Au niveau de la province Québec, 950 nouveaux cas chez les hommes et 620 nouveaux cas chez les femmes ont été diagnostiqués en 2013. (2)

Le cancer du rein est l'un des cancers urologiques les plus agressifs. Le taux de survie à 5 ans pour les cancers du rein de tous stades confondus était de 72% entre les années 2003 et 2009 aux États-Unis. (1) Sur le plan national et selon les données de la Société canadienne du cancer, le taux de mortalité par cancer du rein est de 3.5 cas par 100,000 habitants. En 2013, 260 décès chez les hommes et 160 décès chez les femmes ont été attribués au cancer du rein au Québec. (2)

Au cours des dernières années, l'incidence du cancer du rein a connu une véritable augmentation. Cela a été attribué à la découverte fortuite des masses rénales de petites tailles grâce à l'utilisation des différentes modalités d'imagerie pour autres motifs d'investigation. (3) En effet, en s'appuyant sur la base de donnée Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) entre les années 1983 et 2002, Hollingsworth et ses collègues ont démontré une augmentation du taux d'incidence en fonction de l'âge du cancer du rein de 7.1 à 10.8 cas par 100,000 habitants aux États-Unis, ce qui constitue une augmentation de 52% du taux d'incidence. (4) Plus précisément, pour les tumeurs de taille inférieure à 2 cm, le taux d'incidence du cancer du rein a augmenté de 0.2 à 0.8 cas par 100,000 habitants entre les années 1983 et 2002. D'autre part, pour

les tumeurs entre 2 et 4 cm, le taux d'incidence a augmenté de 1 à 3.3 cas par 100,000 habitants. D'une façon relative, il s'agit d'une augmentation du taux d'incidence de 285% pour les tumeurs de taille inférieure à 2 cm et de 244% pour les tumeurs de 2 à 4 cm entre les années 1983 et 2002. Pour les tumeurs de taille de 4 à 7 cm et les tumeurs supérieures à 7 cm, le taux d'incidence a augmenté de 2 à 3 cas par 100,000 habitants et de 2.3 à 2.9 cas par 100,000 habitants entre les années 1983 et 2002, respectivement. Par conséquent, l'origine de l'augmentation du taux d'incidence du cancer du rein a été attribuée aux masses de petites tailles, inférieures ou égales à 4 cm, détectées fortuitement par les différentes méthodes d'imagerie. (4) D'autres études ont soutenu les résultats de Hollingsworth et de ses collègues. (5, 6) Par exemple, Cooperberg et ses collègues ont démontré une augmentation statistiquement significative ( $P < 0.001$ ) de l'incidence des tumeurs de taille inférieure ou égale à 3cm de 32.5% en 1993 à 43.4% en 2004 en utilisant la base de données nationale du cancer des États-Unis. De plus, ils ont noté une diminution statistiquement significative de la taille tumorale de 4.13 à 3.69 cm mesurée en pathologie après néphrectomie partielle ou radicale entre les années 1993 et 2004. (5)

Le cancer du rein est un cancer de la population âgée, avec un âge médian au moment du diagnostic de 60 à 70 ans. L'incidence du cancer du rein augmente avec l'âge pour atteindre un plateau à l'âge de 70 ans. (7) Le taux d'incidence du cancer du rein est de 31.7- 37.4 par 100,000 personnes/année pour le groupe d'âge de 60-84 ans, en comparaison avec 0.9-1.8 et 7.3-13.6 par 100,000 personnes/année pour les groupes d'âge 25-39 et 40-59 ans entre les années 1973 et 2008, respectivement. (8) L'augmentation de l'incidence du cancer du rein a été plus prononcée pour les groupes d'âge de 60-84 ans entre les années 1973 et 2008. (8)



Le cancer du rein est reconnu pour sa prépondérance masculine avec un ratio de 3:2. Notons une prépondérance pour les caucasiens comparativement aux autres races (noires, asiatiques, etc.). (1) Récemment, on remarque une augmentation plus prononcée de l'incidence chez les femmes et les patients de race noire. En effet, l'incidence du cancer du rein a augmenté de 9.44 à 16.48 cas par 100,000 personnes chez les hommes, en comparaison avec une augmentation de 4.21 à 13.38 cas par 100,000 personnes chez les femmes entre les années 1974 et 2008. D'autre part, l'incidence du cancer du rein a augmenté de 6.75 à 19.56 cas par 100,000 personnes et de 5.31 à 25.38 cas 100,000 personnes entre les années 1974 et 2008, chez les gens de races blanche et noire, respectivement. (8) Ces trouvailles ont confirmé les résultats de l'étude de Chow et ses collègues où une augmentation annuelle de l'incidence du cancer du rein de 2.3, 3.1, 3.9 et 4.3% a été notée pour les hommes de race blanche, les femmes de race blanche, les hommes de race noire et les femmes de race noire, respectivement, et ce pour tous les groupes d'âge entre les années 1975-1977 et 1993-1995. (3)

Le tabac est le facteur de risque principal du cancer du rein, avec une augmentation du risque relative du cancer du rein de 1.4 à 2.5 fois comparativement aux groupes contrôles. (9) De plus, le tabac est associé à une augmentation du risque des cancers avancés, définis par un stade pathologique supérieur ou égal à T3, métastase ganglionnaire ou à distance, de 1.6 fois comparativement aux non-fumeurs.(10)

Parmi les autres facteurs de risque, on note l'obésité, l'hypertension et l'exposition aux produits chimiques (les composés de plomb, l'hydrocarbure aromatique, etc.). (11-13) La maladie kystique rénale acquise est aussi considérée comme facteur

de risque du cancer du rein. Elle est responsable en effet pour 36% des cancers du rein chez les patients avec insuffisance rénale terminale. (14)

La plupart des cas de cancer du rein sont sporadiques, avec 3 à 5% d'origine héréditaire dont la maladie de Von Hippel-Lindeau (VHL), adénocarcinome rénal papillaire héréditaire et la maladie de Birt-Hogg-Dubé (Tableau 1). (15, 16)

**Tableau 1.** Les syndromes héréditaires du cancer du rein

<b>Syndrome</b>	<b>Type histologique du cancer du rein</b>
Maladie de Von Hippel-Lindeau	Carcinome à cellules claires.
Cancer papillaire héréditaire	Carcinome papillaire type 1.
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	Carcinome chromophile. Carcinome à cellules claires. Oncocytome.
Sclérose tubéreuse de Bourneville	Carcinome à cellules claires. Oncocytome. Angiomyolipome. Kyste.
Léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal	Carcinome papillaire non-type 1.
Cancer à cellules claires familial	Carcinome à cellules claires.
Translocations constitutionnelles du chromosome 3	Carcinome à cellules claires.
Paragangliomes héréditaires associés au gène SDHB	Carcinome à cellules claires.
Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires	Carcinome papillaires. Hamartome. Néphroblastome.
Cancer papillaire de la thyroïde associé à des tumeurs rénales	Carcinome papillaires. Adénome. Oncocytome.

En général, les cancers héréditaires sont caractérisés par le jeune âge à la présentation, leur multifocalité et leurs bilatéralité. La maladie de Von Hippel-Lindeau est la plus commune parmi les cancers du rein héréditaires, son taux d'incidence est estimé

à 1 sur 35,000 naissances. Il s'agit d'une maladie qui se transmet de façon autosomale dominante avec une pénétrance supérieure à 90% à 65 ans. Elle est causée par la mutation du gène suppresseur de tumeur VHL qui se trouve sur le petit bras du chromosome 3 (3p25-26). (17) La maladie de Von Hippel-Lindeau est caractérisée par la présence d'hémangioblastomes au niveau de la rétine, du cerveau et de la moelle épinière ainsi que la présence de phéochromocytome, de kystes pancréatiques, de kystes rénaux et le cancer du rein etc. (18) Le cancer du rein se présente dans 25 à 70% des cas selon l'âge des patients atteints de la maladie. (19)

## 2. Présentation clinique

Anciennement, le cancer du rein était découvert selon la triade classique comprenant l'hématurie, la douleur au flanc et la masse abdominale palpable. Récemment, suite à l'augmentation de l'utilisation des examens échographiques et tomodensitométriques pour différents motifs, la majorité des cas de cancer du rein sont découverts de manière fortuite.

Ainsi, Pantuck et ses collègues ont démontré une augmentation 10% en 1970 à 61% en 1998 de l'incidence des découvertes fortuites des cancers du rein. (20) Ces résultats ont été re-confirmés dans différentes bases de données démographiques ou venant de centre d'excellence estimant l'incidence des cancers découverts fortuitement entre 36- 61% (21-23) de telle sorte que la triade classique du cancer du rein constitue présentement seulement 6-10% des cas. (21, 23)

Les autres modes de présentation comprennent l'extension locale à la veine rénale ou à la veine cave inférieure, les métastases et les syndromes paranéoplasiques. Ainsi, les cancers du rein avec thrombose veineuse constituent 4 à 10% des tumeurs rénales. (24) Ces tumeurs se manifestent par une varicocèle non réductible par la position couchée et/ou un oedème des membres inférieurs.

La présence de métastase au moment du diagnostic est estimée à 5.6% pour les tumeurs de taille inférieure à 4cm et 14.1% chez les tumeurs entre 4-7 cm. (25) Par ordre de fréquence décroissant, les sites de métastases du cancer du rein sont les poumons, les os, le foie, les glandes surrénales et le cerveau. (26)

Enfin, les syndromes paranéoplasiques se présentent dans 20% des cancers. Parmi ces syndromes, on cite la vitesse de sédimentation élevée, l'hypertension, la fatigue, l'anémie, la perte de poids, l'hypercalcémie, la polycythémie etc. (22)

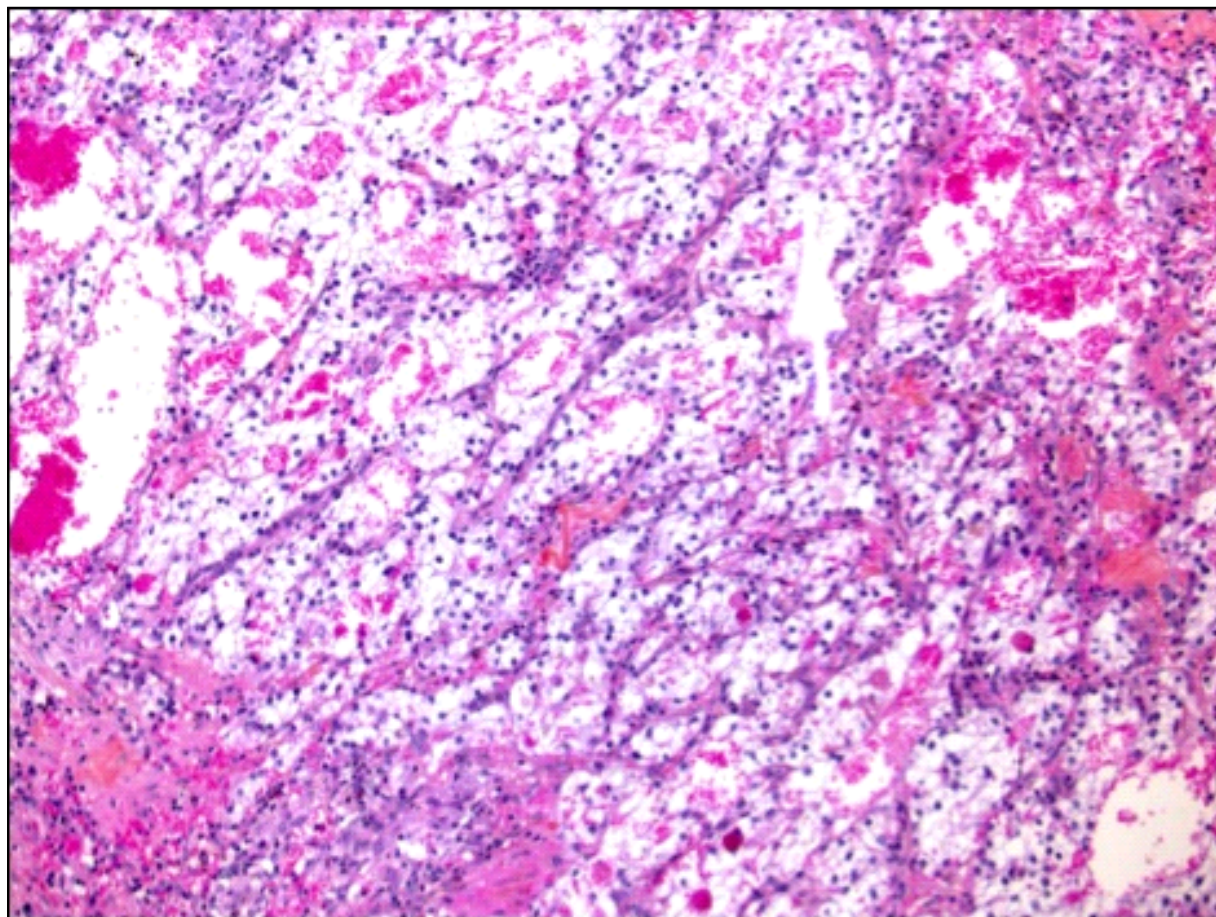
### 3. Pathologie

Plusieurs classifications histologiques existent pour le cancer du rein. La classification la plus utilisée actuellement est celle de l'Organisation mondiale de santé (OMS) décrite en 2004. (27) La base de cette classification a pris origine de deux conférences de consensus réalisées à Heidelberg en 1996 et Rochester en 1997. (28, 29) Récemment, cette classification a été modifiée par une troisième conférence de consensus tenue à Vancouver en 2013. (14)

Selon la classification de l'OMS, on distingue plusieurs types histologiques : le carcinome à cellules claires, carcinome papillaire, carcinome chromophile, carcinome des tubes collecteurs de Bellini, etc. La plupart de ces types prennent naissance des tubes contournés des néphrons à l'exception du carcinome chromophile et du carcinome de bellini, qui eux, prennent naissance respectivement des cellules intercalaires et tubes collecteurs des néphrons.

Le carcinome à cellules claires constitue 70 à 80% des cancers du rein. (14, 27, 30) Il est caractérisé par la présence de cellules rondes avec un cytoplasme répandu qui contient du glycogène, du cholestérol et du phospholipide dont l'apparence est claire à la préparation histologique (Figure 1). En général, les patients ayant un carcinome à cellules claires présentent un pronostic plus sombre que les carcinomes papillaires et chromophiles. (31-34) Sur le plan physiopathologique, 60% des cas de carcinomes rénaux à cellules claires sont le résultat d'un défaut d'activation du gène VHL. (35) Ce dernier, a pour rôle de produire la protéine de VHL responsable de l'inactivation des facteurs de transcription impliqués dans la synthèse des facteurs d'angiogénèses (Hypoxia inducible factor (HIF) et Vascular endothelial growth factor (VEGF)). (36, 37)

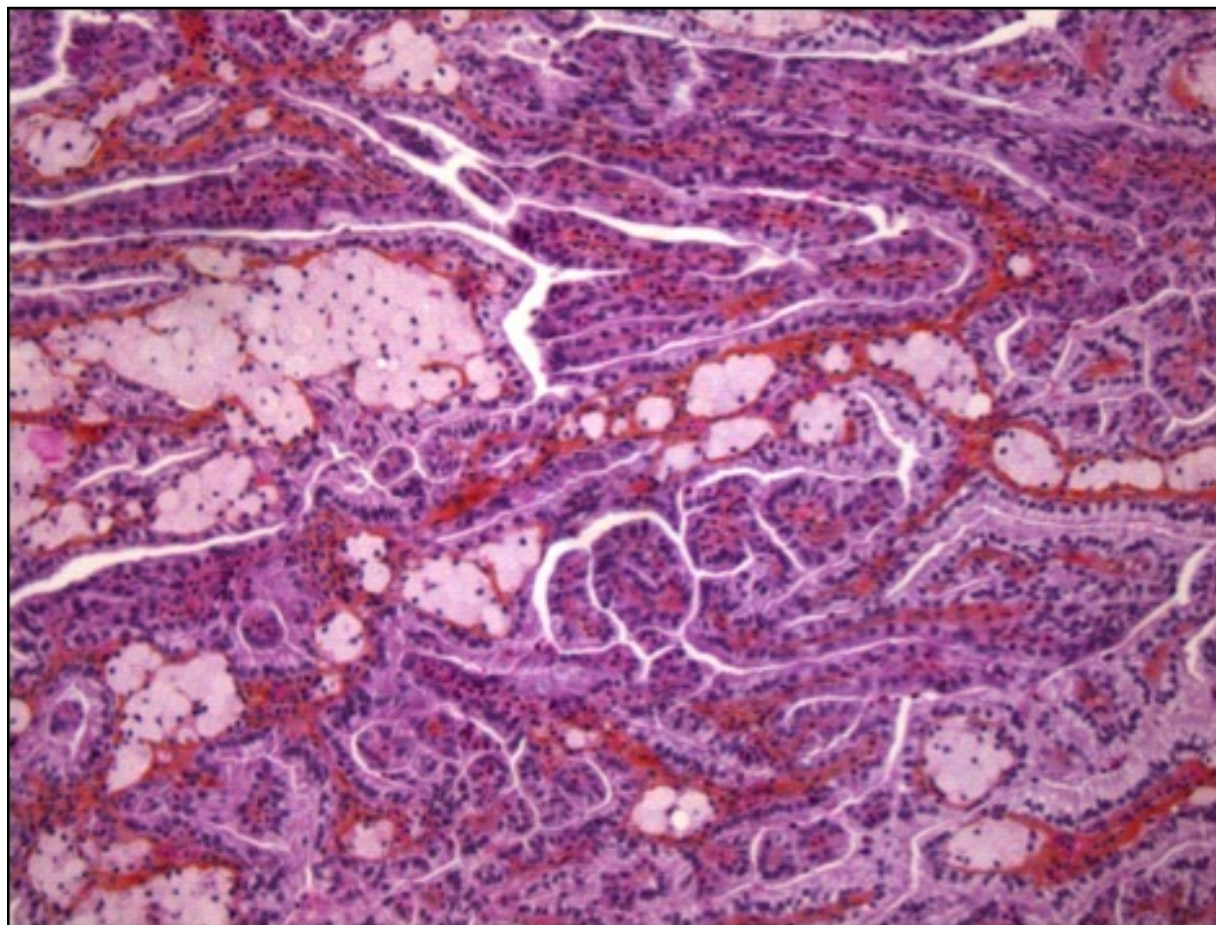
**Figure 1.** Image histologique du carcinome rénal à cellules claires.



Le carcinome papillaire est le 2<sup>e</sup> sous-type avec une prévalence de 10 à 15%. (14, 27, 30) Il est plus fréquent chez les patients avec insuffisance rénale terminale ainsi que chez les patients présentant un kyste rénal acquis. (37) Il se présente d'une façon multicentrique dans 40% des cas. (38) Le carcinome papillaire comprend deux sous-types : le sous-type 1 à cellule basophile qui est le plus commun (Figure 2) et le sous-type 2 à cellules éosinophiles qui est le plus agressif.



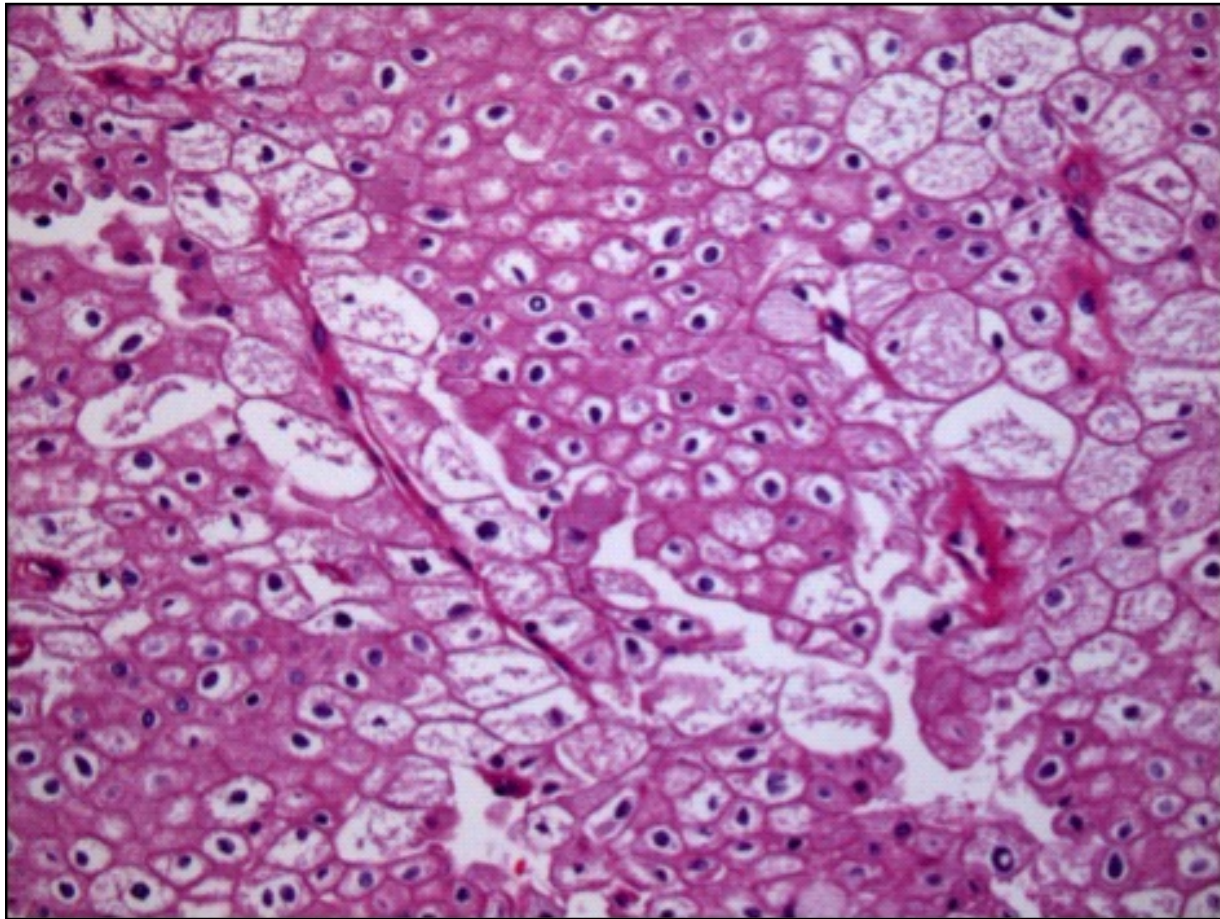
**Figure 2.** Image histologique du carcinome papillaire sous-type 1.



Le carcinome chromophile constitue 3 à 5% des cancers du rein. (14, 27, 30)

Les formes localisées du carcinome chromophile présentent un bon pronostic, tandis que les formes métastatiques et les tumeurs avec une différenciation sarcomatoïde présentent un pronostic sombre. (39, 40)

**Figure 3.** Image histologique du carcinome chromophile



Le sous-type Bellini représente moins que 1% des cancers du rein. (14, 27, 30) En général, la plupart des patients avec ce type de cancer présentent un grade tumoral élevé ainsi qu'un stade avancé; en plus, ils sont caractérisés par la non-réponse aux thérapies conventionnelles. (41) Les autres types histologiques du cancer du rein sont rares, on peut citer le cancer médullaire du rein, les carcinomes rénaux non-classifiés, etc.

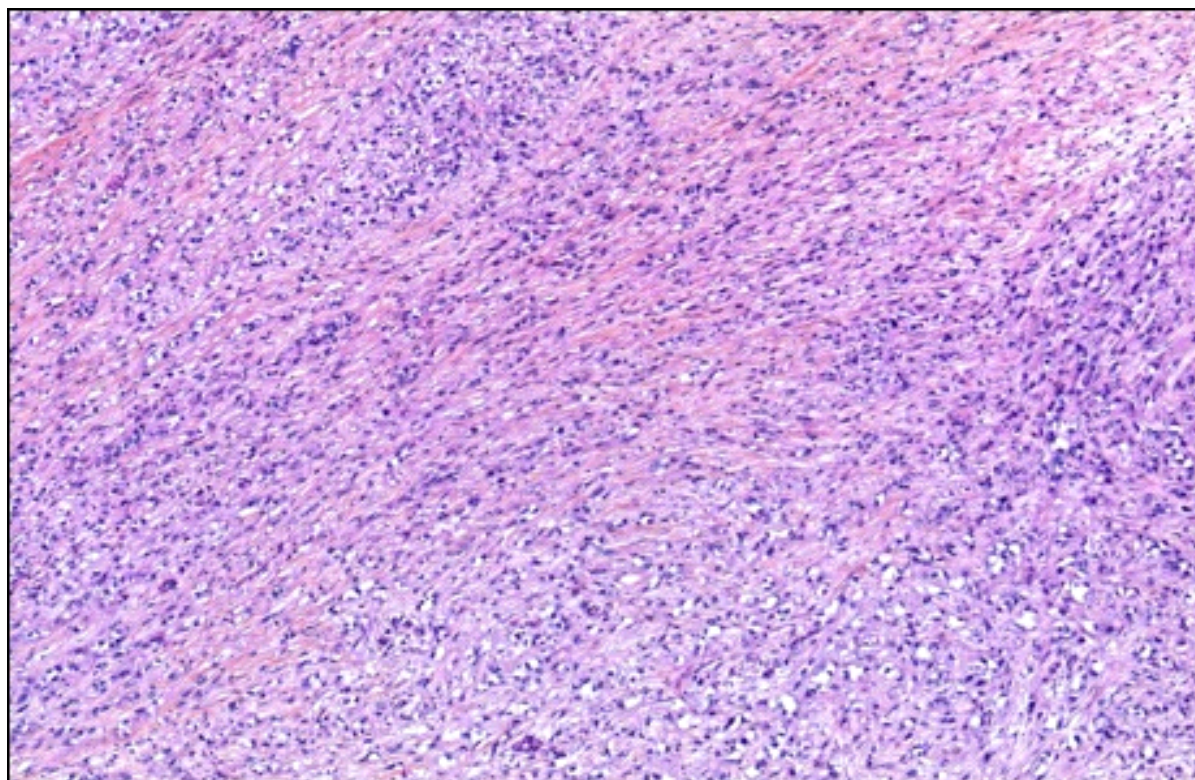
Parmi les autres caractéristiques pathologiques des carcinomes rénaux, on distingue le grade nucléaire, la différenciation sarcomatoïde et la nécrose tumorale. Le grade tumoral est défini par la taille et la morphologie du noyau ainsi que par la présence ou l'absence des nucléoles. Le système de grade nucléaire de Fuhrman est le



plus populaire dans la classification des carcinomes rénaux. Il a été démontré comme facteur pronostique du cancer du rein. (30, 42)

La différenciation sarcomatoïde est définie par la présence au sein du tissu tumoral d'au moins un champ de vision microscopique à faible puissance de cellules fusiformes atypiques qui ressemblent au tissu sarcomateux. (43) Cette différenciation sarcomatoïde peut être présente dans tous les types histologiques du carcinome rénal surtout dans le carcinome de Bellini où elle est estimée à 25-29% des cas. (44)

**Figure 4.** Image histologique d'un carcinome à cellules claires avec différenciation sarcomatoïde.



#### **4. Stade tumoral**

L'approche diagnostique d'une masse rénale repose sur la tomodensitométrie abdominale injectée avec temps tardif. La résonance magnétique abdominale est utile pour établir le diagnostic des masses rénales quand la tomodensitométrie est non conclusive ou chez les patients dont l'injection de produit de contraste intraveineux est contre-indiquée, par exemple les insuffisants rénaux ou les patients avec allergie aux produits de contraste. (45, 46)

Le bilan d'extension inclut l'histoire, l'examen physique, des bilans sanguins incluant un bilan de fonction hépatique, un examen tomodensitométrique abdominal et pelvien ainsi qu'une radiographie pulmonaire. Une scintigraphie osseuse est indiquée chez les patients avec une phosphatase alcaline élevée ou présentant des douleurs osseuses. L'imagerie cérébrale est indiquée en cas de suspicion clinique de métastase cérébrale. (45, 46)

Le système TNM, proposé par l'Union internationale contre le cancer, est le système de stadification adapté pour le cancer du rein. Il consiste à classer les cancers selon leur extension anatomique. La plus récente révision du système TNM a été réalisée en 2009 par l'«American Joint Committee on Cancer (AJCC)» ainsi que par l'Union internationale contre le cancer (Tableau 2).

**Tableau 2.** Système de stadification TNM pour le cancer du rein (7<sup>e</sup> édition, 2010).

<b>Tumeur primitive (T)</b>	
TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive.
T0	Aucun signe de tumeur primitive.
T1	Tumeur limitée au rein $\leq 7$ cm de grand axe.
T1a	Tumeur limitée au rein $\leq 4$ cm de grand axe.
T1b	Tumeur limitée au rein $> 4$ cm mais $\leq 7$ cm de grand axe.
T2	Tumeur limitée au rein $> 7$ cm de grand axe.
T2a	Tumeur limitée au rein $> 7$ cm mais $\leq 10$ cm de grand axe.
T2b	Tumeur limitée au rein $> 10$ cm de grand axe.
T3	Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse péri-rénale ou du sinus rénal mais pas la surrénale homolatérale et sans atteindre le fascia de Gerota.
T3a	Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais ne dépassant pas le fascia de Gerota.
T3b	Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous-diaphragmatique.
T3c	Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme.
T4	Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contigüité de la surrénale homolatérale.
<b>Ganglions lymphatiques régionaux (N)</b>	
NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux.
N0	Pas de métastases ganglionnaires régionales.
N1	Métastases ganglionnaires régionales.
<b>Métastases à distance (M)</b>	
M0	Aucun signe de métastases à distance.
M1	Métastases à distance.

## 5. Facteurs pronostiques

L'identification de différents facteurs pronostiques dans le contexte du cancer du rein a permis un meilleur classement des patients selon leur espérance de survie, de progression ainsi selon que le risque de récurrence locale et systémique. Cette méthode de classement aide les cliniciens dans le counseling préopératoire et facilite la prise en charge des patients. Différents facteurs pronostiques ont été identifiés pour le cancer du rein : les facteurs anatomiques, histologiques, cliniques, moléculaires et génétiques.

### 5.1. Facteurs anatomiques

Les facteurs anatomiques sont regroupés dans le stade tumoral TNM qui identifie la taille et l'extension tumorale (T), l'envahissement des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases à distance (M). (25) Le stade tumoral TNM a été démontré comme le facteur pronostic le plus informatif. Ainsi, pour les tumeurs de stade I (T1a ou T1b), la survie à 5 ans est de 96% comparativement à 82, 64 et 23% pour les patients de stade II (T2a ou T2b), III (T1 ou T2 avec N1 ou T3), et IV (T4 ou M1), respectivement. (45, 47-49)

### 5.2. Facteurs histologiques

Le grade nucléaire défini selon la classification de Fuhrman est démontré comme un facteur pronostic de survie chez les patients atteints du carcinome rénal à cellules claires. (30, 50) Par contre, sa valeur pronostique reste controversée pour les carcinomes chromophobes et papillaires. (51)

Le type histologique est aussi démontré comme facteur pronostic de récurrence après néphrectomie chez les patients atteints du carcinome rénal. (52) En effet, les

patients avec carcinome à cellules claires ont un taux de récurrence plus élevé en comparaison aux patients avec carcinome papillaire ou chromophile.

### 5.3. Facteurs cliniques

La valeur pronostique de la présentation clinique des carcinomes rénaux a été étudiée dans plusieurs études. En effet, les patients avec un cancer du rein qui se présente d'une façon fortuite ont un meilleur taux de survie liée au cancer et un taux de récurrence moindre comparativement aux patients avec symptômes locaux ou systémiques. (50, 53-55)

Parmi les autres facteurs cliniques, on cite l'âge au moment du diagnostic, le sexe et la race. (56, 57) De même, le statut de performance, défini selon la classification de Karnofsky ou selon la classification ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), a été approuvé comme facteur pronostique chez les patients avec carcinome rénal métastatique. (58-61)

### 5.4. Facteurs biologiques, moléculaires et génétiques

Différents facteurs biologiques, moléculaires et génétiques ont été identifiés comme facteurs pronostiques pour les carcinomes rénaux, par exemple la protéine c réactive, le gène de VHL, le facteur B7-H1, etc. (62)

### 5.5. Modèles pronostiques :

De nombreux chercheurs ont élaboré différents outils pronostiques afin d'aider les cliniciens dans la prise en charge thérapeutique des carcinomes rénaux. Ces outils traitent différents facteurs comme la survie liée au cancer, la survie globale, la survie

sans récurrence. Parmi ces outils, on cite les nomogrammes, les tableaux pronostiques et les modèles de score. Ces outils ont démontré une efficacité supérieure au diagnostic clinique des spécialistes. (63) Par exemple, le nomogramme de Karakiewicz et al. intègre le grade de Fuhrman, la présentation clinique, la taille tumorale, le stade pathologique T et la présence de métastases ganglionnaires ou à distance pour prédire la survie liée au cancer à 2, 5 et 10 ans chez les patients atteints de cancer du rein traité par néphrectomie radicale ou partielle. (50) Ce nomogramme a démontré une validité externe à 89%, définie par l'index de concordance de Harrell qui est supérieur à celui du système TNM (85%). (64)

## 6. Traitement

Le traitement du cancer du rein a connu un véritable changement au cours des dernières années suite à l'augmentation de l'incidence des tumeurs de petites tailles découvertes fortuitement. Ainsi, 70% des masses rénales diagnostiquées entre les années 1998 et 2002 ont une taille inférieure à 7cm. (6) Auparavant, toutes les masses rénales étaient traitées agressivement par néphrectomie radicale. Actuellement, plusieurs options thérapeutiques existent pour la prise en charge des masses rénales localisées (taille inférieure ou égale à 7 cm) telles que la néphrectomie partielle, le traitement ablatif et la surveillance active.

### 6.1. Surveillance active

En général, les masses rénales de petite taille ont un faible potentiel de croissance ainsi qu'un minime risque de progression. (65) En plus, l'étude pathologique de ces masses démontre que 16.1 à 20% présentent une histologie bénigne (oncocytome, angiomyolipome, adénome métanéphrique, etc.). (65-67) Ces pourcentages sont plus élevés pour les tumeurs de taille inférieure à 2 cm. (67) En effet, le risque d'avoir une histologie bénigne augmente de 17% avec une diminution de 1 cm de la taille tumorale. (68) D'autre part, les données épidémiologiques démontrent une augmentation de l'âge au moment du diagnostic du cancer du rein avec l'incidence la plus élevée chez les patients âgés entre 75 et 84 ans. (69) Cette population est la plus atteinte et la plus fragile avec un risque opératoire qui dépasse le risque lié à la progression tumorale. (70)

A la base de ces observations, la surveillance active a été adoptée comme stratégie thérapeutique chez les patients âgés et/ou avec multiples comorbidités. Elle

consiste à suivre les patients avec des imagerie à intervalle de 6-12 mois et de réserver la possibilité d'intervention aux patients avec un risque de progression élevé.

Actuellement, Il existe une profusion de littérature sur le rôle de la surveillance active chez les patients avec des tumeurs de petites tailles. Dans une méta-analyse de 18 études (n=880) chez les patients traités par surveillance active, 22.9% des cas n'ont pas montré une croissance durant la période de l'étude. Le reste des masses a eu une croissance moyenne de 0.45 cm par année (médiane= 0.34 cm par année). Ainsi, le pourcentage de lésions bénignes était similaire entre les patients dont la masse a progressé et les patients ayant des masses stables. Après une période moyenne d'observation de 30.5 mois, 45.4% des patients ont subi un traitement chirurgical de rattrapage. Les raisons du traitement chirurgical étaient le choix des patients (57.2%), la progression tumorale (35.7%) ou l'amélioration de l'état médical après une période d'observation (7.1%). (71) Dans une autre méta-analyse, la croissance moyenne était de 0.28 cm par année et le taux de métastases était de 1% durant une période d'observation moyenne de 34 mois. Par ailleurs, il a été démontré que la taille initiale des tumeurs est non liée au risque de progression. (72)

Malgré ces résultats encourageants, 11% des patients avec un stade clinique T1a ont été pris en charge par surveillance active, avec une augmentation de 0% en 1996 à 20% en 2008, selon l'analyse de la base de donnée SEER entre les années 1988 et 2008. (73) Pour les tumeurs de taille entre 4 et 7 cm, peu de données sont disponibles concernant le rôle de la surveillance active. (74)

En conclusion, la surveillance active est indiquée chez les patients âgés avec une masse rénale de taille inférieure à 4 cm ainsi que chez les patients avec une espérance de vie limitée ou avec multiples comorbidités qui les prédisposent à un risque opératoire



accru. (45, 75) Ces patients doivent être avisés au moment du consentement éclairé du risque de progression et du choix supérieur d'une néphrectomie partielle.

#### 6.1.1. La biopsie rénale

Le rôle de la biopsie rénale dans les masses rénales de petites tailles a été étudié par plusieurs équipes. (76, 77) Ainsi, la question à savoir si la biopsie rénale peut prédire le risque de progression des masses rénales de petite taille a été posée et a entraîné la sélection de patients pouvant bénéficier du traitement chirurgical. En effet, la réunion internationale de consensus sur le rôle de la thérapie focale et de l'imagerie dans le cancer du rein et de la prostate recommande une biopsie rénale chez les patients traités par surveillance active si le résultat de la biopsie peut modifier la prise en charge thérapeutique. (76) Cette recommandation repose sur le fait que la biopsie rénale est en mesure de fournir un diagnostic histologique dans 80.6% des cas avec un profil de complications négligeable. (76, 77)

#### 6.2. Néphrectomie radicale

La néphrectomie radicale consiste à enlever la totalité du rein et une partie de l'uretère ainsi que la graisse au pourtour. C'est l'étalon standard pour les masses rénales de grande taille (>7cm) et les masses de petite taille non traitées par une chirurgie conservatrice rénale, par exemple, une masse de 4 cm localisée au niveau du hile rénal. (45, 46, 78) En général, la survie liée au cancer à 5 ans après néphrectomie radicale est de 93% pour les cancers du rein de stade clinique T1 ou T2. (79) La complication majeure à long terme de la néphrectomie radicale est l'insuffisance rénale chronique qui augmente beaucoup le risque de mortalité cardiovasculaire et par le fait

même diminue le taux de la survie global des patients. (80, 81) Parmi les complications intra-opératoires, on note la lacération splénique (0.4-2.6%), la lacération pleurale (9.2%) ainsi que le saignement en per-opératoire (15.6- 25.7% des cas). (82) D'autre part, les complications médicales liées à l'anesthésie générale ne sont pas négligeables après une néphrectomie radicale surtout chez les personnes âgées. Ainsi, les complications cardiaques et respiratoires surviennent dans 15.8% et 14.2% des patients âgés de plus de 80 ans. (70)

Plusieurs approches chirurgicales existent pour la néphrectomie radicale : ouverte, laparoscopique ou robotique. Les études comparatives ont démontré un contrôle oncologique similaire entre ces différentes approches. (79) En outre, une meilleure convalescence et gestion de la douleur, un de séjour hospitalier de plus courte durée ainsi qu'une meilleure morbidité postopératoire ont été démontrés pour les approches minimalement invasives. (83)

### 6.3. Néphrectomie partielle

Historiquement, la néphrectomie partielle était pratiquée chez les patients où la néphrectomie radicale constituait un risque élevé de dialyse. Cette indication se trouve chez les patients avec une tumeur bilatérale du rein, un rein unique, chez les patients avec agénésie rénale controlatérale ou les patients avec un rein controlatéral non fonctionnel. Les autres indications de la néphrectomie partielle s'appliquaient aux patients avec un rein controlatéral à risque de dommage dans le futur (sténose de l'artère rénale, hydronéphrose, pyélonéphrite chronique, reflux urétéral, maladie lithiasique rénale ou maladie systémique comme le diabète, etc.). (84)

Actuellement, cette indication a été étendue pour inclure les patients avec des masses rénales de petites tailles (inférieure ou égale à 7 cm) avec un rein controlatéral sain. Selon les lignes directrices nord-américaines et européennes, la néphrectomie partielle est l'étalon standard des masses de stade T1a et T1b. (45, 46) Tandis que pour les masses de stade avancé, elle constitue une alternative thérapeutique à la néphrectomie radicale, si techniquement faisable. (85) La base de ces indications provient des données qui montrent un contrôle oncologique équivalent à celui de la néphrectomie radicale et des résultats de l'effet de l'insuffisance rénale chronique sur la survie des patients traités par néphrectomie radicale.

#### 6.3.1. Le contrôle oncologique

La néphrectomie partielle consiste à enlever la masse rénale ainsi qu'une marge de tissu sain de 1 mm. Cette chirurgie épargne le reste du parenchyme rénal fonctionnel. La valeur de la néphrectomie partielle est longtemps restée controversée en raison d'un doute sur la survie à long terme considérant le risque de récurrence locale. Cette récurrence pourrait résulter d'une résection incomplète de la tumeur.

Une seule étude randomisée de phase 3 (EORTC 30904) a évalué la valeur de la néphrectomie partielle en terme de contrôle oncologique en comparaison avec la néphrectomie radicale chez les patients avec masses rénales inférieures ou égales à 5 cm.(82) Malheureusement, les résultats de cette étude ont été limités par un taux de « cross-over » augmenté entre les deux bras ainsi qu'un nombre diminué d'événements. D'autres études prospective et rétrospective non randomisées ont comparé la néphrectomie partielle à la néphrectomie et n'ont pas mis en évidence une différence significative quant à la survie. (86-88) En général, la survie sans cancer à 5 et 10 ans

était estimée respectivement à 97 et 96% chez les patients avec masses rénales de stade T1 traitées par néphrectomie partielle. (89-91) Le taux de récurrence locale est inférieur à 5 % chez les masses rénales de tous stades confondus et de 1% chez les masses rénales de taille inférieure à 4 cm. (82, 92-94) Par ailleurs, il a été démontré que les patients avec des marges chirurgicales positives ont un taux de récurrence locale ainsi qu'une survie liée au cancer similaires à ceux des patients avec des marges chirurgicales saines. (92)

### 6.3.2. La Morbidité péri-opératoire

La néphrectomie partielle est une chirurgie techniquement complexe. Ce qui explique le risque élevé de complications péri-opératoires, surtout pour les tumeurs de taille supérieure à 4 cm. (95) Cependant, les données récentes ont démontré une diminution du taux de complications péri-opératoires après néphrectomie partielle grâce à une meilleure sélection des patients et à l'amélioration des techniques opératoires. (96) Selon les résultats de l'étude de Patard et ses collègues et celles de l'étude EROTC, le taux de fistules urinaires, de transfusions sanguines et de traumatismes pleuraux après néphrectomie partielle étaient de 3.1%, 15.3% et 11.5%, respectivement. (87, 95) En plus, le taux de reprise opératoire était de 4.4%. Ces taux sont légèrement plus élevés que ceux associés à la néphrectomie radicale. (97) Par ailleurs, il a été démontré que la néphrectomie partielle pour les tumeurs de stade T1b était plus à risque de complications que pour les tumeurs de stade T1a. (87)

Le taux de complications était similaire entre les approches ouvertes et laparoscopiques, en termes de complications intraopératoires, postopératoires, durée de séjour et mortalité intra-hospitalière. Par contre, la néphrectomie partielle

laparoscopique était associée à un taux de transfusion inférieur en comparaison avec la néphrectomie partielle ouverte (OR : 0.41;  $P < 0.001$ ). (96) Pour la néphrectomie partielle robotique, les premières expériences étaient favorables avec des taux de complications comparables aux autres approches chirurgicales mais avec une meilleure courbe d'apprentissage pour la néphrectomie partielle par robot comparativement à celle par laparoscopie. (98)

### 6.3.3. La fonction rénale

Le principe de la néphrectomie partielle consiste à assurer un contrôle oncologique adéquat avec une préservation du parenchyme rénal sain par conséquent une préservation de la fonction rénale et une diminution du risque d'insuffisance rénale chronique et par conséquent du risque de dialyse.

Les chercheurs de la clinique de Cleveland étaient les pionniers dans l'étude de l'effet de la néphrectomie partielle sur la fonction rénale comparativement à la néphrectomie radicale. (99) En effet, leurs résultats ont démontré un taux de créatinine sérique statistiquement significativement plus élevé chez les patients traités par néphrectomie radicale pour les masses rénales de petites tailles en comparaison avec les patients traités par néphrectomie partielle. Ces résultats ont été confirmés plus tard par plusieurs études. (80, 81) Par exemple, Sun et ses collègues, en se basant sur la base de donnée SEER-Medicare entre les années 1988 et 2005, ont démontré que les patients traités par néphrectomie radicale pour des masses rénales de taille inférieure à 4 cm étaient à 1.9-, 1.4- et 1.8- fois plus à risque de développer une insuffisance rénale chronique (défini par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min), de développer une insuffisance rénale aiguë et de présenter de l'anémie comparativement

aux patients traités par néphrectomie partielle, respectivement. Par ailleurs, le risque de dialyse était non statistiquement significatif entre la néphrectomie radicale et partielle. Enfin, le taux de survie sans insuffisance rénale chronique à 5 ans était de 82% pour la néphrectomie radicale comparativement à 91% pour la néphrectomie partielle. (81)

Une grande part de la littérature portant sur la fonction rénale après néphrectomie partielle était faite chez les patients ayant des masses rénales de stade T1a. Peu de données ont étudié l'effet de la néphrectomie partielle sur la fonction rénale chez les patients ayant des tumeurs de stade T1b. Cependant, les chercheurs japonais ont démontré un taux de survie sans insuffisance rénale chronique à 5 ans non statistiquement significatif entre les tumeurs de stade T1a et T1b traitées par néphrectomie partielle (67.3% pour T1a vs.52.7% pour T1b). (100)

Il est à noter que la fonction rénale en post-opératoire et le risque de développer une insuffisance rénale chronique sont influencés par le temps d'ischémie intra-opératoire. Selon la littérature, le temps d'ischémie chaud et froid doit être limité à 20 et 35 min, consécutivement, pour assurer une meilleure fonction rénale en postopératoire. (101, 102)

#### 6.3.4. Le risque cardiovasculaire et la survie globale

L'insuffisance rénale chronique est connue comme un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires. Dans une étude de population, Go et ses collègues ont démontré qu'une diminution de la fonction rénale inférieure à 60 ml/min est associée à un risque plus élevé d'évènement cardiovasculaire (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, accident ischémique cérébral et maladie artérielle périphérique) et par la

suite une mortalité plus élevée.(103) Ce risque de mortalité augmente d'une façon proportionnelle à la diminution de la fonction rénale.

Sur la base de ces résultats, plusieurs chercheurs ont essayé d'investiguer le rôle de l'insuffisance rénale chronique suite à la néphrectomie radicale sur le risque de mortalité cardiovasculaire et le risque de mortalité non liée au cancer. (80, 104-106) En effet, le risque d'évènement cardiovasculaire était de 1.4 fois plus élevé après néphrectomie radicale comparativement à la néphrectomie partielle. (80) De même, le risque de mortalité non liée au cancer était de 5 vs. 6.9% à 2 ans et de 16 vs. 18.1% à 5 ans chez les patients traités par néphrectomie partielle et radicale pour les masses rénales de taille inférieure à 4 cm, respectivement. (105) Par ailleurs, la néphrectomie radicale s'est avérée un facteur indépendant de mortalité non-liée au cancer dans l'analyse multi-variée.

#### 6.4. Traitement focal

Selon les recommandations européennes et nord-américaines, la thérapie focale est recommandée comme alternative thérapeutique pour les cancers du rein localisés chez les patients non éligibles à un traitement chirurgical. (45, 46) Ces patients sont les sujets âgés ou les sujets avec multiples comorbidités qui les prédisposent à un risque de complication élevé après chirurgie. La thérapie focale est connue comme ayant un risque de complications postopératoires ainsi qu'une durée de séjour plus favorables comparativement au traitement chirurgical. (107) Cependant, l'incertitude compte tenu des risques de récurrence locale et de progression à distance explique un taux d'utilisation de 4%, selon l'analyse de la base de donnée SEER entre les années 2004 et 2007. (108)

#### 6.4.1. La cryoablation

La cryoablation entraîne une mort cellulaire par cycle de congélation suivi par décongélation de la zone tumorale. La survie sans cancer après cryoablation était de 87.5% à 5 ans. (109) Différentes approches existent pour la cryoablation: voie ouverte, laparoscopique ou percutanée. La voie par laparoscopie est la plus utilisée.

Klatte et ses collègues ont mené une métaanalyse récente pour comparer les résultats en termes de complications péri-opératoires ainsi que de contrôle oncologique entre la néphrectomie partielle laparoscopique et la cryoablation par laparoscopie. Pour les complications péri-opératoires, la néphrectomie partielle était associée à 1.8 fois plus de risques de complications postopératoires comparativement à la cryoablation. En termes de résultats oncologiques, le taux de progression local était de 9.4% après cryoablation en comparaison avec 0.4% après néphrectomie partielle. Pour la progression à distance, le taux était de 4.4% après cryoablation et 0.4% après néphrectomie partielle. (107)

#### 6.4.2. La radiofréquence

La radiofréquence permet d'obtenir une nécrose tumorale par coagulation après conversion des rayonnements électromagnétiques en une hyperthermie. La plupart des cas de radiofréquence sont réalisés par voie percutanée avec utilisation d'imagerie pour guider la ponction. (110)

Le taux de survie sans récurrence après radiofréquence était de 93.3% à 5 ans. (111) Par contre, les patients traités par radiofréquence étaient 18 fois plus à risque de



présenter une récurrence locale comparativement à la néphrectomie partielle. (112) Le taux de complications postopératoires était de 8.8%. (111)

## 7. Revue de la littérature

Différentes études ont comparé les résultats oncologiques entre la néphrectomie partielle et la néphrectomie radicale chez les patients atteints du cancer du rein stade T1b. La majorité de ces études sont des données rétrospectives. (113-118) La seule étude de phase 3 était l'étude de l'Organisation européenne de recherche et de traitement des cancers (EORTC) qui incluait des patients atteints de cancer du rein de taille inférieure à 5 cm. Ainsi, les tumeurs de stade T1b ont été présentées par le sous groupe de patients avec taille tumorale de 4 à 5 cm. (82)

Les premières données sur la sécurité de la néphrectomie partielle en terme de contrôle carcinologique ont été publiées en 2004 par Patard et ses collègues et par les chercheurs de la clinique Mayo. (113, 114)

Patard et ses collègues ont mené une étude multi-institutionnelle (nord-américaine et européenne) afin de comparer les résultats oncologiques entre la néphrectomie partielle et la néphrectomie radicale chez les patients avec cancer du rein stade T1N0M0 (n=1,454). 55.9% (n=813) de leurs patients étaient de stade T1a et 44.1% (n=641) de leurs patients étaient de stade T1b. La néphrectomie partielle a été effectuée chez 10.1% des patients de stade T1b (n=65) avec un suivi moyen de 62.5 mois. Pour les tumeurs de stade T1b, le taux de récurrence locale ainsi que le taux de métastases à distance étaient similaires entre les patients traités par néphrectomie partielle ou radicale (P=0.5). De même, le taux de décès lié au cancer était non statistiquement significatif entre les deux types de chirurgie (6.2% pour la néphrectomie partielle vs. 9% pour la néphrectomie radicale; P=0.6). Dans leur analyse multivariée sur la survie, le type de chirurgie n'a pas atteint une valeur statistiquement significative chez les patients avec stade T1b. (114)

Dans la deuxième étude, les chercheurs de la clinique Mayo ont inclus exclusivement les cancers de taille entre 4 et 7 cm ( $n=91$  pour néphrectomie partielle vs.  $n=841$  pour néphrectomie radicale). Différents facteurs ont été étudiés. La survie liée au cancer était de 98.3% à 5 ans pour la néphrectomie partielle comparativement à 85.9% pour la néphrectomie radicale (non statistiquement significatif). De même, la survie sans récurrence était non statistiquement significative entre les deux types de chirurgie. En analyse multi-variée après contrôle des facteurs confondants, le type de chirurgie n'était pas associé à la survie liée au cancer ( $P=0.43$ ) ni à la survie sans métastase ( $P=0.27$ ). (113)

Thompson et ses collègues en 2009 ont traité le même sujet dans une étude bi-institutionnelle ( $n=1,159$ ). Dans leur étude, 25% ( $n=286$ ) des patients ont été traités par néphrectomie partielle avec un suivi médian de 4.8 années. Leurs résultats ont montré une association non statistiquement significative entre le type de chirurgie et la mortalité après ajustement, pour les facteurs de confusion ( $P=0.7$ ). (115)

Weight et ses collègues, de la clinique de Cleveland, ont étudié la valeur de la néphrectomie partielle chez les patients avec tumeurs entre 4 et 7 cm ( $n=510$ ). Dans leur méthode, ils ont utilisé un score de propension pour contrôler les différentes données préopératoires. Ainsi, la survie liée au cancer était de 97.8% chez les patients traités par néphrectomie partielle vs. 87.9% chez les patients traités par néphrectomie radicale (non statistiquement significatif). Cependant pour la survie globale, la néphrectomie partielle a été prouvée comme facteur protecteur ( $HR=0.42$ ;  $P=0.02$ ). Dans une deuxième partie de leurs analyses, Weight et ses collègues ont étudié la valeur du type de chirurgie sur le développement de l'insuffisance rénale chronique. Leurs résultats ont montré que les patients traités par néphrectomie radicale étaient à

3.8-fois plus de risque de développer une insuffisance rénale chronique comparativement aux patients traités par néphrectomie partielle ( $P < 0.001$ ). (116)

Les chercheurs de l'Université de Montréal sont les premiers qui ont testé la valeur de la néphrectomie partielle sur le contrôle oncologique des patients avec cancer du rein stade T1b ( $n=5,041$ ) dans la population, en se basant sur la base de donnée SEER entre les années 1988 et 2004. Après sélection des patients en fonction de l'âge et de la taille tumorale, ils ont démontré une relation non statistiquement significative entre le type de traitement et la survie liée au cancer ( $P=0.3$ ). (117)

Badalato et ses collègues ont consulté la même base de données SEER entre les années 1998 et 2007 ( $n=11,256$ ). Ils ont contrôlé les facteurs de confusion en utilisant le score de propension. Dans leur analyse multivariée, le type de chirurgie n'a pas été associé à la survie globale ni à la survie liée au cancer. (118)

## 8. Hypothèse et objectifs

Malgré les résultats des études confirmant le bénéfice de la néphrectomie partielle pour la préservation de la fonction rénale, le taux d'intervention par néphrectomie partielle chez les patients ayant un cancer du rein T1b reste faible en comparaison avec la néphrectomie radicale. Ces faibles taux sont expliqués par le manque de données confirmant la sécurité oncologique de la néphrectomie partielle chez les patients de stade T1b par rapport à ceux de stade T1a.

Sur la base de ces limitations, nous avons mené une étude rétrospective sur la base de données démographiques SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) qui regroupe 26% de la population de l'États-Unis, pour comparer le taux de mortalité lié au cancer du rein suite à la néphrectomie partielle comparée à la néphrectomie radicale chez les patients de stade T1b. Ainsi, pour contourner les biais des autres études de populations, nous avons utilisé l'analyse des risques concurrents qui prend en considération la mortalité non liée au cancer, considérée comme équivalent de la variable de comorbidité des patients.

Nos objectifs secondaires étaient de présenter la tendance temporelle du taux d'utilisation de la néphrectomie partielle chez les patients atteints de cancer du rein stade T1b et d'identifier les caractéristiques tumorales et celles liées aux patients qui influencent l'utilisation de la néphrectomie partielle.

## **Chapitre 2: Article scientifique**

### **COMPARABLE LONG-TERM CANCER CONTROL OUTCOMES BETWEEN PARTIAL AND RADICAL NEPHRECTOMY FOR T1B RENAL CELL CARCINOMA**

Malek Meskawi,

Andreas Becker,

Marco Bianchi,

Quoc-Dien Trinh,

Florian Roghmann,

Zhe Tian,

Markus Graefen,

Paul Perrotte,

Pierre I. Karakiewicz,

Maxine Sun

**Article publié par le journal “International Journal of Urology” Fevrier 2014,  
volume 21(2), Pages:122-128.**

Partial nephrectomy in T1b renal cell carcinoma patients

**COMPARABLE LONG-TERM CANCER CONTROL OUTCOMES  
BETWEEN PARTIAL AND RADICAL NEPHRECTOMY FOR T1B  
RENAL CELL CARCINOMA**

Malek Meskawi<sup>1</sup> MD, Andreas Becker<sup>3</sup> MD, Marco Bianchi<sup>2</sup> MD, Quoc-Dien Trinh<sup>1,6</sup> MD,  
Florian Roghmann<sup>4</sup> MD, Zhe Tian<sup>1</sup> BSc, Markus Graefen<sup>5</sup> MD, Paul Perrotte<sup>6</sup> MD,  
Pierre I. Karakiewicz<sup>1,6</sup> MD, Maxine Sun<sup>1</sup> BSc

<sup>1</sup>Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup>Department of Urology, Urological Research Institute, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

<sup>3</sup>Martini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>4</sup>Department of Urology, Ruhr University Bochum, Marienhospital, Herne, Germany

<sup>5</sup>University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>6</sup>Department of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

**Corresponding author:**

Malek Meskawi, M.D.

Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit

University of Montreal Health Center

264 Boul. René-Lévesque East, suite 228, Montreal QC, Canada, H2X 1P1

**Conflicts of interest:** None

**Number of words:** 2338 (manuscript), 250 (Abstract)

## Abstract

**Objectives:** To examine utilization rates of partial nephrectomy relative to radical nephrectomy for T1b renal cell carcinoma in contemporary years, to identify sociodemographic and disease characteristics associated with partial nephrectomy use, and to compare effectiveness of partial vs. radical nephrectomy with respect to cancer control outcomes.

**Materials and Methods:** Using the Surveillance, Epidemiology, and End results database, 16,333 patients treated with partial or radical nephrectomy for T1bN0M0 renal cell carcinoma between 1988 and 2008 were identified. Logistic regression models were performed to identify determinants of partial nephrectomy. Subsequently, cumulative incidence rates of cancer-specific and other-cause mortality between partial and radical nephrectomy were assessed, within the matched cohort. Finally, we relied on competing-risks regression analyses for prediction of cancer-specific mortality, after adjusting for other-cause mortality, and vice-versa.

**Results:** The utilization rate of partial nephrectomy increased from 1.2% in 1988 to 15.9% in 2008 ( $P<0.001$ ). Younger individuals, smaller tumors, persons of black race, as well as men were more likely to be treated with partial nephrectomy in the current cohort (all  $P\leq 0.002$ ). In the post-propensity cohort, the 5- and 10-year cancer-specific mortality rates were 4.4 and 6.1% for partial vs. 6.0 and 10.4% for radical nephrectomy, respectively ( $P=0.03$ ). Following adjustment for other covariates, competing-risks regression analyses showed that nephrectomy type was not statistically significantly associated with cancer-specific mortality, even after adjusting for other-cause mortality (hazard ratio: 0.89,  $P=0.5$ ).



**Conclusions:** Despite a comparable cancer control outcome, consideration of partial over radical nephrectomy in T1b renal cell carcinoma individuals remains conservative in recent years.

**Keywords:** Competing-risk analyses, partial nephrectomy, renal cell carcinoma and T1b.

## Introduction

Partial nephrectomy (PN) is currently the preferred treatment modality for patients with localized renal cell carcinoma (RCC), whenever technically feasible.(45, 46, 78) This recommendation was made following the emergence of numerous studies that showed improved functional and oncological outcomes relative to radical nephrectomy (RN).(106, 114, 119) However, many of such reports predominantly focused on T1a RCC. Having recognized the expanding indications of nephron-sparing, several investigators sought to demonstrate that the benefits of PN in the setting of T1a RCC are equally applicable in the setting of T1b RCC.(115, 116) Indeed, according to data from centers of excellence, PN can result in comparable cancer control outcomes relative to RN. However, previous studies using population-based data showed that utilization of PN remained low in the community setting (5–9%).(118, 120)

The reluctance of nephron-sparing consideration amongst individuals with T1b RCC may stem from the paucity of data confirming the safety of PN relative to RN in contemporary years. Whereas a recent study, using a population-based cohort originating from the US, showed that PN resulted in comparable oncological outcomes after RN, the authors omitted to account for the effect of baseline comorbidities at surgery, which represent an important predictor of other-cause mortality (OCM).(118)

To address this limitation, we sought to compare and evaluate cancer-specific mortality (CSM) after accounting for OCM, and vice-versa, between PN and RN using a retrospective population-based cohort of patients diagnosed with T1bN0M0 RCC. We hypothesized that PN is associated with comparable cancer control outcomes relative to RN.

## Materials and Methods

### *Data source*

The current study relied on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database reported by the National Cancer Institute statistics program, between 1988-2008. The SEER routinely collects patient demographics and publishes cancer incidence and survival data from population-based cancer registries that cover approximately 26% of the United States population.

### *Study population*

Patients with a primary diagnosis of T1bN0M0 RCC treated with either PN or RN were abstracted using International Classification of Disease for Oncology (ICD) diagnostic codes C67.0- C67.9. Only patients with clear cell, papillary, chromophobe RCC, as well as those with cystic, sarcomatoid, and collecting duct histological subtypes were included (histologictypeICDO3). To eliminate most childhood renal tumors, as well as to account for socioeconomic status (SES), we excluded patients younger than 25 years. Moreover, death certificate and autopsy cases were removed from our analysis (n=61).

### *Description of variables*

Variables evaluated included: age at diagnosis, gender (male vs. female), race (White vs. black vs. others vs. unknown), marital status [married vs. others (separated, divorced, widowed, never married) vs. unknown], SES (high vs. low), year of surgery, tumor size, tumor grade, histologic subtype [clear cell vs. papillary vs. chromophobe vs. others (cystic, sarcomatoid and collecting duct)] and hospital region (East vs. Pacific vs. South vs. North). Patients' age at diagnosis, year of surgery and tumor size were

examined as continuous variables. Tumor grade was categorized into: low (grade I-II), high (III-IV), and unknown. SES was defined according to three county-attribute variables: education level as the percentage of persons who did not complete high school, poverty as the percentage of persons living below poverty line and the median family income. These county attribute variables were measured using the census 2000 documentation files available at: <http://www.census.gov/main/www/cen2000.html>. We created a composite variable of SES using the three variables mentioned above based on the methods of previous methodology.(121) First, we recoded the variables individually to ensure that low values represent low SES, and vice versa. Second we transformed all values into standardized scores. Third, we computed the sum of these scores and categorized the total scores into two groups according to the median, which resulted in our low and high SES.

### *Statistical analysis*

Descriptive statistics focused on frequencies and proportions for categorical variables. Means, medians and interquartile ranges were reported for continuously coded variables. The Mann-Whitney test and chi-square test were used to compare the statistical significance of differences in respectively medians and proportions.

In the first part, we focused on identifying sociodemographic and disease characteristics that were most associated with use of PN. This was assessed using logistic regression analyses. Covariates comprised of patient age, gender, race, marital status, SES, year of diagnosis, tumor size, tumor grade, and hospital region.

In the second part, we examined the comparative effectiveness of oncological outcomes between PN and RN. Due to inherent baseline differences between individuals undergoing PN or RN, we relied on a 4 to 1 propensity-score matched analyses to reduce to a minimum such differences. The reliance on propensity-score matching eliminates the customary bias associated with the conventional multivariable modeling approach. (122, 123) Propensity scores were computed by modeling a logistic regression with the dependent variable as the odds of undergoing a PN and the independent variables as patient age at diagnosis, gender, race, marital status, year of surgery, SES, tumor size, tumor grade, and hospital region. The standardized difference measure was used to test how well the PN patients matched to the RN patients. Subsequently, covariate balance between the matched groups was examined.(123)

Within the post-propensity matched cohort, cumulative incidence CSM and OCM rates at 5 and 10 years following PN or RN were computed. Finally, competing-risks regression analyses for prediction of CSM were performed to assess the effect of nephrectomy type. Covariates comprised of patient age, gender, race, marital status, SES, tumor size, tumor grade, year of surgery, histological subtype, hospital region, as well as OCM. The latter may be a reliable proxy for baseline comorbidities, which when accounted for, can reduce overestimation of CSM.

All statistical analyses were performed using the R statistical package system (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), with a two-sided significance level set at  $P < 0.05$ .

## Results

### *Baseline characteristics*

Overall, 16333 individuals treated with PN or RN for T1bN0M0 RCC between years 1988 and 2008 were identified (Table 1). The proportion of patients treated with PN was 9.3% during the entire study span. The utilization rate of PN rose from 1.2% in 1988 to 15.9% in 2008, (+0.9% per year,  $P<0.001$ , Figure 1). In general, PN-treated individuals were younger (median: 60 vs. 62 years,  $P<0.001$ ), more frequently male (68 vs. 60%,  $P<0.001$ ) and of black race (12.7 vs. 9.7%,  $P<0.001$ ) compared to their RN counterparts. With respect to disease characteristics, PN patients had smaller tumors at surgery (median: 5.0 vs. 5.5 centimeters,  $P<0.001$ ) and more frequently harbored low-grade disease (I–II: 57.4 vs. 55.3%,  $P<0.001$ ). No clinically meaningful differences were observed between PN and RN patients in terms of hospital region, socioeconomic status, and marital status at nephrectomy.

### *Determinants of PN use*

In multivariable analyses, men (odds ratio [OR]: 1.37,  $P<0.001$ ), persons of black race (OR: 1.29,  $P=0.003$ ), and those treated in more contemporary years (OR: 1.16,  $P<0.001$ ) were more likely to undergo PN (Table 2). In contrast, older patients (OR: 0.99,  $P<0.001$ ) and persons with larger tumors (OR: 0.95,  $P<0.001$ ) were less likely to undergo PN.

### *Cancer control outcomes*

To reduce to a minimum treatment selection biases, 4 to 1 matching was performed using propensity-score methodology. Specifically, 6104 RN individuals were matched to the 1526 PN individuals (Table 1). Following matching, baseline sociodemographic and disease characteristics between the two groups were now comparable, as demonstrated by the standardized mean differences of  $\leq 10\%$ , signifying a high degree of similarity in the distribution of both populations.

### *Competing-risks analyses*

In the post-propensity matched cohort, the 5- and 10-year CSM rates were 4.4 and 6.1% for PN vs. 6.0 and 10.4% for RN, respectively ( $P=0.03$ , Figure 2A). For the same time points, OCM rates were 7.0 and 23.8% for PN vs. 9.1 and 20.3% for RN ( $P=0.3$ , Figure 2B). After adjusting for all covariates, including OCM, in competing-risks analyses predicting CSM, PN was not statistically significantly different with respect to RN (hazard ratio [HR]: 0.89,  $P=0.5$ , Table 3). Similarly, in multivariable analyses predicting OCM, nephrectomy type remained non-statistically significantly different (HR: 0.95,  $P=0.6$ ).

## Discussion

In the last decades, incidence of RCC has steadily increased worldwide.(124) Due to increased access and utilization of imaging, the majority of newly diagnosed cases are small renal masses (~60%), resulting in a downward stage migration of the disease over time.(6, 125) In the context of such paradigm shift, PN, historically reserved for a tumor in a solitary kidney, bilateral renal tumors, or renal function impairment, emerged as a viable alternative to RN.

There is currently a strong body of literature supporting the use of PN over RN for T1a RCC. Benefits of nephron-sparing include better renal function outcomes(126), lower rates of cardiovascular-related outcomes(80), and overall survival.(80, 106) Under such premise, several investigators have challenged the 4-cm tumor size cutoff for indication of PN, and hypothesized that provided technical feasibility, it may be reasonable to consider PN for larger tumors. In consequence, we sought to examine the utilization rates of PN amongst patients with T1b RCC, and to identify sociodemographic and disease characteristics most associated with use of PN in the community. In as well, we sought to examine and compare cancer control outcomes between PN and RN-treated individuals, using propensity-based matched analyses and competing-risks regression analyses.

Several findings were noteworthy. Primarily, albeit an increasing trend, utilization of PN remained low during the entire study span. As of the year 2008, only 16% of patients with T1b disease underwent a nephron-sparing approach, suggesting that PN is uncommonly considered in patients with tumors greater than 4 cm. A few hypotheses may be advanced for the slow adoption of PN. First, reluctance of surgeons to perform PN in patients with T1b disease may be related to concerns regarding postoperative



complications. Indeed, the risk of postoperative morbidity due to the technical complexity of PN relative to RN represents a strong argument against nephron-sparing approach for many.(127) Second, the advent of laparoscopy has led many surgeons to lean towards laparoscopic RN, in lesions that would may have otherwise been amenable to open PN.(128) Finally, many patients simply do not have access to PN, for reasons that may pertain to traveling time, inability to be treated at a hospital that offers PN, insurance, racial disparity, or socioeconomic status.(129-133) Indeed, in analyses focusing on characteristics most associated with PN treatment, our results showed that younger individuals and males were more likely to be treated with PN than their older and female gender counterparts. Interestingly, our results also showed that persons of black race were more likely to be treated with the nephron-sparing approach relative to whites, contrary to results of previous reports that suggested a treatment disparity for blacks. This positive finding should nonetheless be interpreted with the consideration that within the current cohort, T1b patients of black race were much younger than whites. Given that older individuals, frequently harboring several baseline comorbidities, may not be offered a PN due to the increased risk of complications, it may have resulted in an artificial effect where whites seemed less likely to be treated with PN. Additionally, our findings showed that increasing tumor size was associated with a lower rate of PN utilization. Such results plausibly reflect difficulty in performing PN with increasing tumor size, as well as a cautious attitude towards the consideration of a nephron-sparing approach amongst surgeons treating more complex cases.

Importantly, our results showed that compared to RN, PN resulted in comparable CSM rates, even after adjusting for confounders, including OCM. Similarly, nephrectomy

type was not significantly associated with worse OCM rates. The lack of an apparent survival difference between nephrectomy type with respect to CSM or OCM confirms the relative safety of PN with respect to oncological and functional outcomes postoperatively. These findings are in line with previous reports. For example, using the SEER database, Crépel et al. tested the effect of treatment type (RN vs. PN) on CSM using competing-risks analyses amongst patients with T1b lesions, treated between 1988 and 2004.(117) After matching, non-statistically significant difference for CSM between PN and RN was recorded ( $P=0.3$ ). Given that those results may be outdated, Badalato et al. sought to assess comparative effectiveness between PN and RN in T1b lesions using a more contemporary version of the SEER (1998–2007). (118) In that study, no difference with respect to CSM was recorded between PN and RN. However, the lack of adjustment for baseline comorbidities or OCM may have introduced a bias. Consequently, the current study represents the most up to date and conceptually complete report for comparison of PN and RN for T1b RCC.

Taken together, the current results support findings from previous studies that showed that PN is relative safe compared to RN in patients with lesions >4 cm. Presumably, provided an adequate learning curve and technical feasibility, the benefits of PN related to functional and oncological outcomes that have been demonstrated for T1a can be equally applicable to patients with T1b lesions. However, the current results also suggest a notable slow adoption of PN for T1b over time. Relative to the reported adoption of PN at centers of excellence, community acceptance of PN has not yet occurred. Moreover, disparate use of PN was recorded with respect to several

sociodemographic characteristics. These issues should ideally be addressed in upcoming years.

Our study is not devoid of limitations. First, unavailable information on comorbidities represents a limiting factor in the evaluation of the PN use. This limitation was shared with previous studies.(117, 118) Accounting for comorbidities may have altered the current findings. However, we adjusted for OCM that may represent relative estimate for comorbidities. Second, the SEER database contains no information about the type (open vs. laparoscopic vs. robotic) of PN or RN that was performed. Third, The SEER database doesn't provide any information about tumor location and renal function. These criteria distinguish between relative and absolute PN indication. Finally, it's a retrospective design like all previous studies that assessed oncological outcome in patients treated with PN or RN for T1b.(116-118)

In conclusion, PN for T1b RCC is safe. Despite the non-difference of survival between PN and RN, the adoption of the nephron-sparing approach remains low, albeit with an increasing trend. In consequence, increased efforts from the urological community should be made to expand consideration of PN during treatment decision-making.

**Acknowledgements:**

Pierre I Karakiewicz is partially supported by the University of Montreal Health Centre Urology Specialists, Fonds de la Recherche en Santé du Québec, the University of Montreal Department of Surgery and the University of Montreal Health Centre (CHUM) Foundation.

## References:

- [1] Kidney Cancer. *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology*. National Comprehensive Cancer Network, 2012.
- [2] Ljungberg BC, N; Hanbury, D.C; Hora, M; Kuczyk, M.A; Merseburger A.S; Mulders, P.F.A; Patard, J.J; Sinescu I.C. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*. 2012.
- [3] Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009; 182: 1271-9.
- [4] Patard JJ, Shvarts O, Lam JS et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol*. 2004; 171: 2181-5, quiz 435.
- [5] Zini L, Perrotte P, Capitanio U et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*. 2009; 115: 1465-71.
- [6] Antonelli A, Ficarra V, Bertini R et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int*. 2012; 109: 1013-8.
- [7] Weight CJ, Larson BT, Gao T et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology*. 2010; 76: 631-7.
- [8] Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol*. 2009; 182: 2601-6.
- [9] Baillargeon-Gagne S, Jeldres C, Lughezzani G et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2010; 105: 359-64.

- [10] Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int.* 2012; 109: 1457-62.
- [11] Du XL, Fang S, Coker AL et al. Racial disparity and socioeconomic status in association with survival in older men with local/regional stage prostate carcinoma: findings from a large community-based cohort. *Cancer.* 2006; 106: 1276-85.
- [12] D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998; 17: 2265-81.
- [13] Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA.* 2007; 297: 278-85.
- [14] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 10-29.
- [15] Doeuk N, Guo DY, Haddad R et al. Renal cell carcinoma: stage, grade and histology migration over the last 15 years in a large Australian surgical series. *BJU Int.* 2011; 107: 1381-5.
- [16] Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol.* 2006; 176: 2397-400; discussion 400.
- [17] Weight CJ, Larson BT, Fergany AF et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010; 183: 1317-23.

- [18] Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*. 2009; 181: 55-61; discussion -2.
- [19] Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol*. 2004; 171: 130-4.
- [20] Abouassaly R, Alibhai SM, Tomlinson G, Timilshina N, Finelli A. Unintended consequences of laparoscopic surgery on partial nephrectomy for kidney cancer. *J Urol*. 2010; 183: 467-72.
- [21] Berndt SI, Carter HB, Schoenberg MP, Newschaffer CJ. Disparities in treatment and outcome for renal cell cancer among older black and white patients. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3589-95.
- [22] Kates M, Whalen MJ, Badalato GM, McKiernan JM. The effect of race and gender on the surgical management of the small renal mass. *Urol Oncol*. 2012.
- [23] Porter MP, Lin DW. Trends in renal cancer surgery and patient provider characteristics associated with partial nephrectomy in the United States. *Urol Oncol*. 2007; 25: 298-302.
- [24] Cooperberg MR, Mallin K, Kane CJ, Carroll PR. Treatment trends for stage I renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011; 186: 394-9.
- [25] Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology*. 2006; 67: 254-9.
- [26] Crepel M, Jeldres C, Perrotte P et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology*. 2010; 75: 271-5

**Legends**

FIG. 1 Utilization rate of partial nephrectomy in T1bN0M0 renal cell carcinoma patients, SEER 1988- 2008.

FIG. 2 Cumulative incidence plots depicting cancer-specific mortality (CSM) [A] and other-cause mortality (OCM) [B] rates at 5 and 10 years in T1bN0M0 renal cell carcinoma patients treated with partial nephrectomy (PN) or radical nephrectomy (RN), SEER 1988- 2008.



FIG. 1

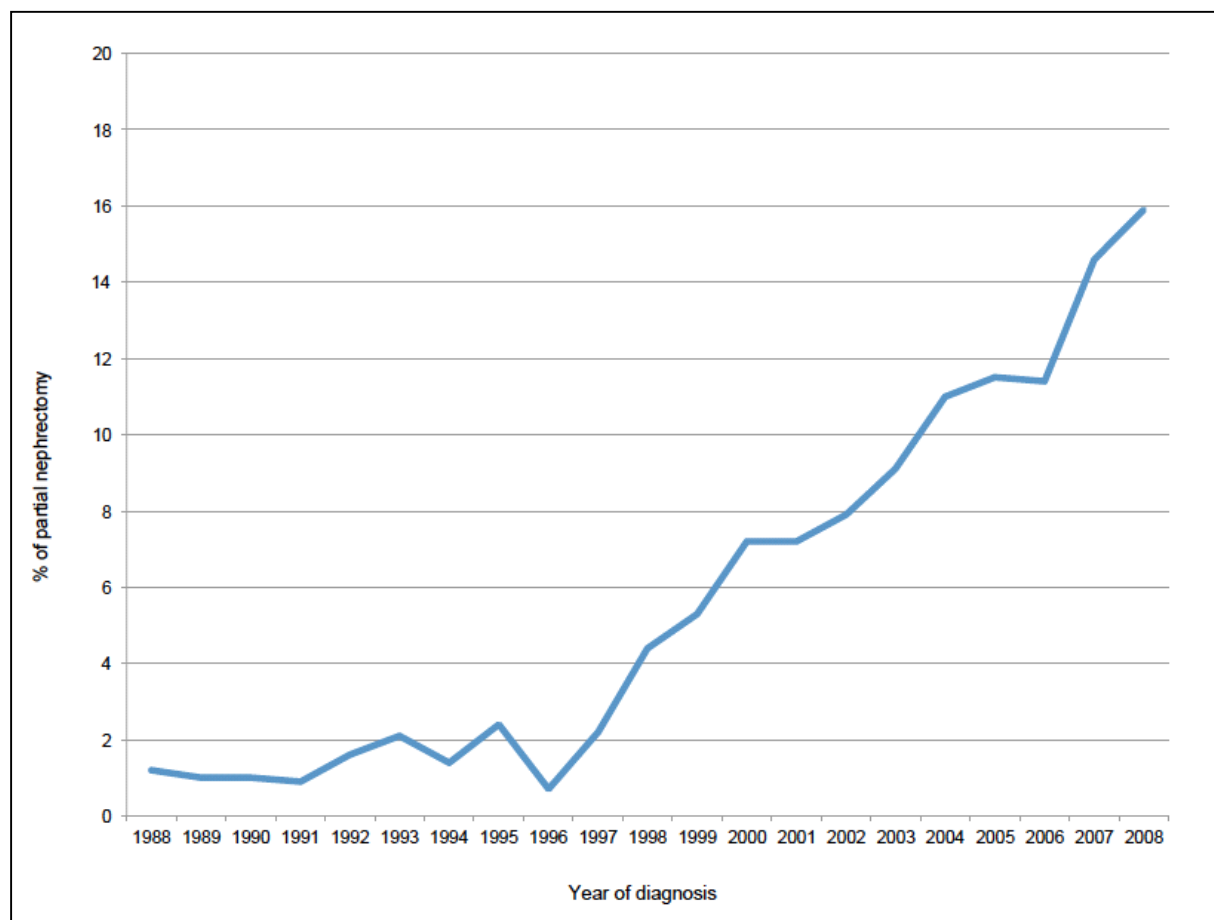
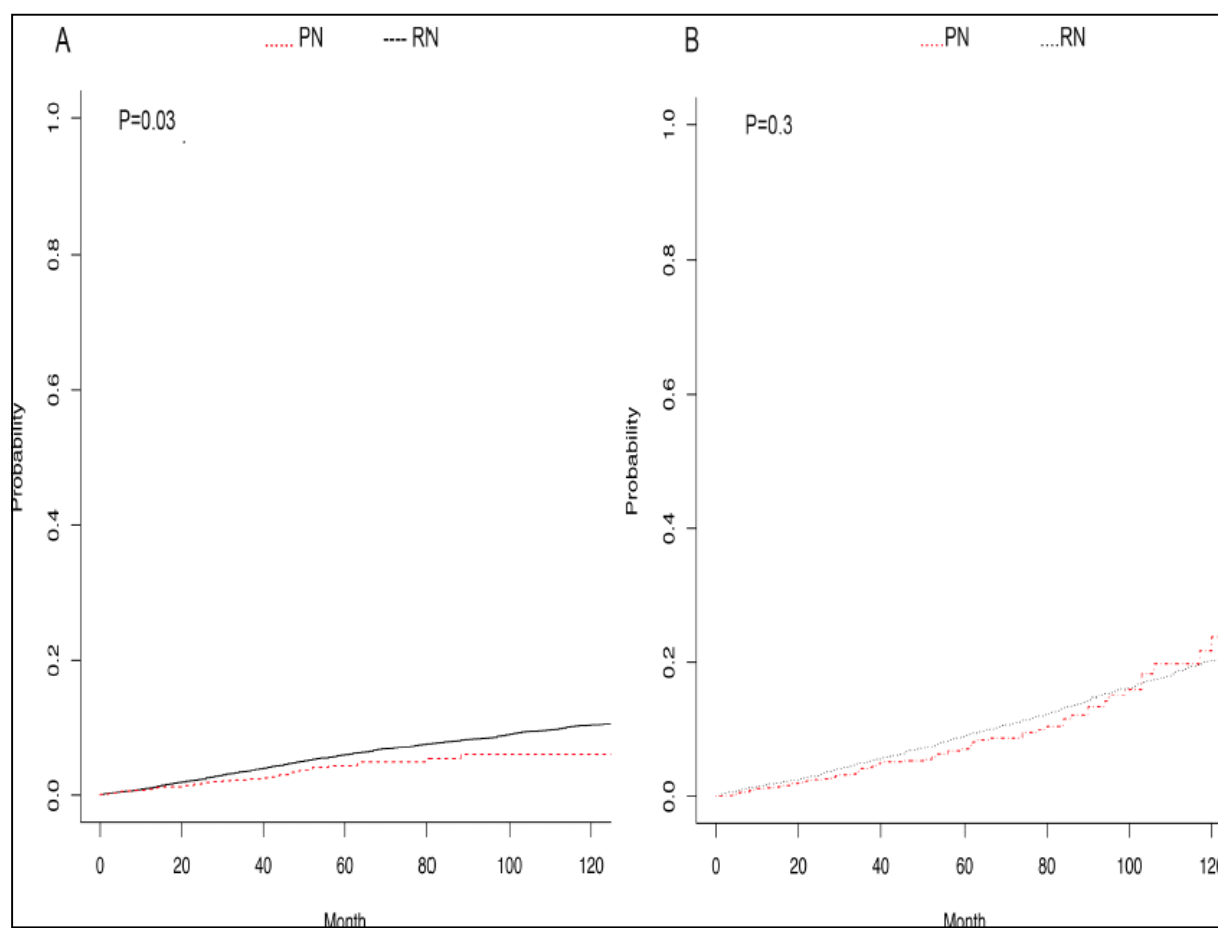


FIG. 2



**Table 1.** Prepropensity and postpropensity baseline descriptive characteristics of 16,333 T1b renal cell carcinoma patients treated with partial or radical nephrectomy, SEER 1988-2008.

Variables	Overall	Prepropensity			Postpropensity		
		PN	RN	Std. mean diff.	PN	RN	Std. mean diff.
Patients, no. (%)	16,333 (100)	1,526 (9.3)	14,807 (90.7)		1,526 (20)	6,104 (80)	
Age at diagnosis							
Mean (median)	61.7 (62)	60.3 (61)	61.9 (62)	-0.128	60.3 (61)	60.6 (61)	-0.011
IQR	53-72	52-69	53- 72		52- 69	52- 70	
Gender							
Male, no. (%)	9,963 (61)	1,033(67.7)	8,930 (60.3)	-0.158	1,033 (67.7)	4,138 (67.8)	-0.012
Female, no. (%)	6,370 (39)	493 (32.3)	5,877 (39.7)		493 (32.3)	1,966 (32.2)	
Race							
White, no. (%)	13,671 (83.7)	1,249 (81.8)	12,422 (83.9)	0.016	1,249 (81.8)	5,102 (83.6)	-0.003
Black, no. (%)	1,626 (10)	194 (12.7)	1,432 (9.7)		194 (12.7)	610 (10)	
Others, no. (%)	943 (5.8)	74 (4.8)	869 (5.9)		74 (4.8)	345 (5.7)	
Unknown, no. (%)	93 (0.6)	9 (0.6)	84 (0.6)		9 (0.6)	47 (0.8)	
Marital status							
Married, no. (%)	10,545 (64.6)	996 (65.3)	9,549 (64.5)	-0.014	996 (65.3)	3,999 (65.5)	-0.004
Others, no. (%)	5,192 (31.8)	479 (31.4)	4,713 (31.8)		479 (31.4)	1,857 (30.4)	
Unknown, no. (%)	596 (3.6)	51 (3.3)	545 (3.7)		51 (3.3)	248 (4.1)	
SES							
Low, no (%)	8,115 (49.7)	764 (50.1)	7,451 (49.6)	-0.051	764 (50.1)	2,999 (29.1)	-0.016
High, no (%)	8,218 (50.3)	762 (49.9)	7,456 (50.4)		762 (49.9)	3,105 (50.9)	
Tumor size							
Mean (median)	5.45 (5.4)	5.14 (5)	5.48 (5.5)	-0.443	5.14 (5)	5.15 (5)	-0.007
IQR	4.7-6	4.5-5.5	4.8-6		4.5- 5.5	4.5- 5.5	
Tumor grade							
Low, no. (%)	9,062 (55.5)	876 (57.4)	8,186 (55.3)	-0.029	876 (57.4)	3,506 (57.4)	0.007
High, no. (%)	3,261 (20)	352 (23)	2,910 (19.7)		351 (23)	1,393 (22.8)	
Unknown, no. (%)	4,010 (24.6)	299 (19.6)	3,711 (25.1)		299 (19.6)	1,205 (19.7)	
Hospital region							
East, no. (%)	5,258 (32.2)	567 (37.2)	4,691 (31.7)	-0.019	567 (37.2)	2,256 (37)	-0.002
Pacific, no. (%)	7,877 (48.2)	725 (47.5)	7,152 (48.3)		725 (47.5)	2,904 (47.6)	
North, no. (%)	2,364 (14.5)	172 (11.3)	2,192 (14.8)		172 (11.3)	698 (11.4)	
South, no. (%)	834 (5.1)	62 (4.1)	772 (5.2)		62 (4.1)	246 (4)	

IQR: interquartile range; PN: partial nephrectomy; RN: radical nephrectomy; Std. mean diff.: standardized mean differences.

**Table 2.** Prepropensity univariate and multivariate logistic regression analyses focusing on determinants of partial nephrectomy use in patients with T1b renal cell carcinoma treated with either partial or radical nephrectomy.

Predictors	Rates of partial nephrectomy			
	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
<b>Age at diagnosis</b>	0.99 (0.986- 0.994)	<0.001	0.99 (0.985- 0.994)	<0.001
<b>Gender</b>				
Female	Ref		Ref	
Male	1.38 (1.23- 1.54)	<0.001	1.37 (1.22- 1.54)	<0.001
<b>Race</b>				
White	Ref		Ref	
Black	1.35 (1.15- 1.58)	<0.001	1.29 (1.09- 1.53)	0.003
Others	0.85 (0.66- 1.08)	0.2	0.79 (0.62- 1.04)	0.09
Unknown	1.07 (0.54- 2.12)	0.9	0.84 (0.41- 1.69)	0.6
<b>Marital status</b>				
Married	Ref		Ref	
Others	0.97 (0.87- 1.09)	0.7	0.99 (0.88- 1.11)	0.9
Unknown	0.9 (0.67- 1.2)	0.5	0.81 (0.59- 1.09)	0.2
<b>SES</b>				
High	Ref		Ref	
Low	1.02 (0.91- 1.13)	0.8	0.94 (0.84- 1.04)	0.2
<b>Year of diagnosis</b>	1.16 (1.14- 1.18)	<0.001	1.16 (1.14- 1.18)	<0.001
<b>Tumor size</b>	0.95 (0.94- 0.96)	<0.001	0.95 (0.94- 0.96)	<0.001
<b>Tumor grade</b>				
Low	Ref		Ref	
High	1.13 (0.99- 1.29)	0.07	• (0.89- 1.16)	0.8
Unknown	0.75 (0.66- 0.86)	<0.001	1.14 (0.99- 1.32)	0.07
<b>Hospital region</b>				
Pacific	Ref		Ref	
East	1.19 (1.06- 1.34)	0.003	1.02 (0.91- 1.16)	0.7
North	0.76 (0.64- 0.91)	0.003	0.88 (0.73- 1.06)	0.2
South	0.79 (0.61- 1.04)	0.09	0.93 (0.71- 1.23)	0.6

SES: socioeconomic status; Ref: reference; OR: odds ratio; CI: confidence interval

**Table 3.** Postpropensity univariable and multivariable competing-risks regression analyses for prediction of cancer-specific mortality among 16,333 T1b renal cell carcinoma patients, SEER 1988-2008.

Variables	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	<i>p</i> value	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Treatment type				
RN	Ref.		Ref.	
PN	0.91 (0.65- 1.26)	0.6	0.89 (0.64-1.24)	0.5
Age at diagnosis	1.03 (1.02- 1.04)	<0.001	1.03 (1.02-1.05)	<0.001
Gender				
Female	Ref.		Ref.	
Male	1.07 (0.81- 1.42)	0.6	1.04 (0.78-1.39)	0.8
Race				
White	Ref.		Ref.	
Black	1.41 (0.94- 1.56)	0.06	1.69 (1.13-2.51)	0.01
Others	0.6 (0.3- 1.23)	0.2	0.47 (0.2-1.07)	0.07
Unknown	--	--	--	--
Marital status				
Married	Ref.		Ref.	
Others	0.94 (0.71- 1.24)	0.7	0.92 (0.68-1.23)	0.6
Unknown	0.85 (0.4- 1.81)	0.7	0.86 (0.4-1.84)	0.7
SES				
High	Ref.		Ref.	
Low	1.21 (0.94- 1.56)	0.1	1.23 (0.94-1.61)	0.1
Tumor size	1.04 (1.02- 1.05)	<0.001	1.04 (1.02-1.05)	<0.001
Tumor grade				
Low	Ref.		Ref.	
High	2.3 (1.7- 3.1)	<0.001	2.23 (1.63-3.04)	<0.001
Unknown	1.23 (0.89- 1.69)	0.2	1.08 (0.77-1.5)	0.7
Histological subtype				
Clear cell	Ref.		Ref.	
Papillary	0.93 (0.59- 1.46)	0.8	0.92 (0.57-1.47)	0.7
Chromophobe	0.92 (0.47- 1.97)	0.8	0.95 (0.48-1.87)	0.9
Others	0.5 (0.12- 2.04)	0.3	0.52 (0.13-2.15)	0.4
Hospital region				
Pacific	Ref.		Ref.	
East	0.8 (0.6- 1.07)	0.1	0.78 (0.57-1.07)	0.1
North	1.19 (0.82- 1.72)	0.4	1.08 (0.73-1.59)	0.7
South	0.96 (0.5- 1.83)	0.9	0.92 (0.47-1.78)	0.8
Year of surgery	0.95 (0.92- 0.99)	0.007	0.95 (0.91-0.98)	0.004

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; Ref.: referent category; PN: partial nephrectomy; RN: radical nephrectomy; SES: socioeconomic status.

## Discussion

L'augmentation de l'utilisation et l'amélioration de la qualité des différentes modalités d'imageries ont abouti à une augmentation de la détection fortuite des masses rénales de petite taille. (3) Par conséquent, la plupart des cancers rénaux diagnostiqués actuellement sont de stade précoce. (134) Cette migration de stade a donné suite à un changement dans la prise en charge du cancer du rein.

Auparavant, la néphrectomie radicale a été considérée comme l'étalon standard thérapeutique du cancer du rein et la néphrectomie partielle a été réservée pour les patients avec rein unique, tumeurs rénales bilatérales ou tumeur unilatérale avec un rein controlatéral non fonctionnel. (84) Actuellement, les différentes lignes directrices recommandent la néphrectomie partielle comme traitement de choix pour les cancers du rein de taille inférieure à 7cm. (45, 46) Cette recommandation est fondée sur les données de contrôle oncologique et de fonction rénale qui favorisent la néphrectomie partielle par rapport à la néphrectomie radicale. En effet, la chirurgie de néphrectomie partielle chez les patients avec cancer du rein stade T1a fournit une meilleure fonction rénale, un taux de mortalité cardiovasculaire diminué et une meilleure survie globale tout en assurant un contrôle oncologique adéquat comparativement à la néphrectomie radicale. (80, 81, 103, 105) Forts de cette expérience, différents chercheurs ont essayé d'évaluer la valeur de la néphrectomie partielle chez les patients avec cancer du rein stade T1b. Ainsi, les premières études montrent que la néphrectomie partielle est techniquement faisable avec un tableau oncologique adéquat ainsi qu'un taux de morbidité péri-opératoire acceptable.

Basés sur ces résultats, l'objectif de notre étude était d'examiner le taux de l'utilisation de la néphrectomie partielle chez les patients avec un cancer du rein stade T1b et d'identifier les caractéristiques sociodémographiques qui influencent cette utilisation. De même, nous avons évalué les résultats de contrôle oncologique entre la néphrectomie partielle et radicale en utilisant une analyse des risques associés après sélection de la population par un score de propension.

Plusieurs observations découlent de nos résultats. Malgré une augmentation de l'incidence de l'utilisation de la néphrectomie partielle au fil des années de l'étude, le taux de l'utilisation de la néphrectomie partielle était de 16% en 2008. Ce taux est comparable à celui des autres études de populations. Par exemple, Cooperberg et ses collègues, en utilisant la base de données de l'Institut national du cancer, ont démontré un taux d'utilisation de 17.2% en 2007 chez les patients avec masses rénales de taille entre 4 et 7 cm. (132) Par contre, dans les centres de référence tertiaires, le taux de pratique de la néphrectomie partielle était de 38 à 60% pour les masses rénales de stade T1b. (135, 136) Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce taux faible d'utilisation dans la population relativement aux centres tertiaires. D'abord, la réticence des chirurgiens de pratiquer la néphrectomie partielle peut être expliquée par la complexité accrue de la procédure chirurgicale en fonction de la taille des tumeurs et par la suite l'augmentation des morbidités péri-opératoires chez les tumeurs de stade T1b. (87) Ce qui est contre le principe de la néphrectomie partielle est défini par le fait de réaliser une excision techniquement faisable avec des marges saines et un respect des temps d'ischémie qui est un facteur essentiel pour la préservation de la fonction rénale postopératoire.

Deuxièmement, l'introduction de la néphrectomie radicale par laparoscopie pour traiter les masses rénales de stade T1b a abouti à une diminution de l'utilisation de la néphrectomie partielle ouverte. (128, 137) Cette observation est favorisée par les résultats favorables de la laparoscopie en termes de convalescence postopératoire, durée de séjour et douleur postopératoire relativement à la chirurgie ouverte. Par exemple, Abouassaly et ses collègues ont démontré une augmentation annuelle de l'incidence de l'utilisation de la néphrectomie partielle de 18% avant l'année 2002. Tandis qu'après l'introduction de la laparoscopie, l'augmentation de l'incidence de la pratique de la néphrectomie partielle était de 12%. (128) Finalement, d'autres facteurs sociodémographiques, de type assurance et distance de voyage entre le domicile des patients et l'hôpital qui offre la néphrectomie partielle, peuvent influencer le taux d'utilisation de la néphrectomie partielle. (86, 129, 130, 133)

Dans la deuxième partie de notre analyse, nous avons essayé d'identifier les facteurs qui influencent l'utilisation de la néphrectomie partielle chez les patients de stade T1b. Ainsi, le jeune âge au moment du diagnostic, le sexe masculin, les tumeurs de petite taille et les patients opérés dans les années récentes étaient des facteurs indépendants de l'utilisation de la néphrectomie partielle en analyse multivariée. Cette disparité dans l'utilisation de la néphrectomie partielle était observée dans différentes autres études. Par exemple, Dulabon et ses collègues ont démontré que le sexe féminin était associé à une augmentation du risque de pratique de la néphrectomie radicale de 22% comparativement au sexe masculin. (138) De même, l'âge avancé, l'augmentation de la taille tumorale et les cancers récemment diagnostiqués étaient associés à un plus grand risque d'utilisation de la néphrectomie radicale.



Le facteur de race dans l'utilisation de la néphrectomie partielle chez les patients avec cancer du rein était controversé. Certains chercheurs ont trouvé que la race noire prédispose à la néphrectomie radicale. (130) Alors que, Hollenbeck et ses collègues, en se basant sur la base de données « Nationwide Inpatient Sample (NIS) », ont trouvé des résultats contraires. (133) Dans notre étude, les patients de race noire avec cancer du rein de stade T1b avaient plus de risques de subir une néphrectomie partielle. Une explication possible de nos résultats se trouve dans l'artéfact que les patients de race noire étaient plus jeunes et plus en santé relativement aux patients de race caucasienne. Parmi les autres facteurs identifiés dans la littérature qui peuvent influencer l'utilisation de la néphrectomie partielle, on cite la distance entre le domicile des patients et le plus proche hôpital qui offre la néphrectomie partielle, le type d'assurance et le fait d'être opéré dans un hôpital communautaire. (86, 132, 133)

L'intérêt d'élargir l'indication de la néphrectomie partielle pour inclure les tumeurs de stade T1b afin de préserver la fonction rénale n'a de sens que si le contrôle oncologique n'est pas favorable. Dans notre étude, la néphrectomie partielle a démontré un contrôle oncologique similaire à celui de la néphrectomie radicale. En général, la plupart des études sur les tumeurs de stade T1a montrent une meilleure survie non liée au cancer et par la suite une meilleure survie globale des patients traités par néphrectomie partielle relativement à la néphrectomie radicale. (80, 105) Par contre, les résultats de notre étude étaient défavorables. Ainsi, la néphrectomie partielle chez les patients avec cancer du rein stade T1b n'était pas associée à une amélioration de la mortalité non liée au cancer. Ces résultats peuvent être expliqués par différentes hypothèses. D'abord, la résection pour les tumeurs de stade T1b est plus extensive comparativement à celle des tumeurs de stade T1a ce qui a pour conséquence une

diminution plus importante du parenchyme rénal et par conséquent une diminution de la fonction rénale. De même, la taille tumorale était associée au risque de complications postopératoires. Par conséquent, une résection plus élargie est associée à un risque plus élevé de saignement, de fistule urinaire et un temps d'ischémie rénale plus long ce qui diminue de plus la fonction rénale résiduelle. (87) D'autre part, la mortalité liée au cancer était similaire entre les deux types de traitements, ce qui confirme la sécurité de la néphrectomie partielle en terme de contrôle oncologique. Nos résultats sont en accord avec les résultats des contrôles oncologiques des autres études qui ont testé la valeur de la néphrectomie partielle chez les patients avec cancer du rein stade T1b. (117, 118) Ainsi, Crépel et ses collègues ont utilisé la même base de donnée SEER entre les années 1988 et 2004. Après association des patients entre les deux types de traitements, les résultats de leur analyse des risques conséquents montre une différence de mortalité liée au cancer non statistiquement significative entre la néphrectomie partielle et la néphrectomie radicale pour les tumeurs de stade T1b. (117) Vu que l'étude de Crépel et ses collègues inclut des patients traités avant l'ère de la néphrectomie partielle, Badalato et ses collègues ont examiné le même sujet en utilisant la même base de donnée avec une cohorte de patients plus contemporaine (1998-2007). (118) Également, leurs résultats montrent une mortalité liée au cancer similaire entre les patients traités par néphrectomie partielle et radicale. Cependant, leurs résultats sont biaisés par le fait qu'ils n'ont pas ajusté dans leur analyse la présence de comorbidité ou la mortalité non liée au cancer. Donc, notre étude est la plus contemporaine et méthodologiquement complète dans l'étude de la valeur en terme de contrôle oncologique de la néphrectomie partielle relativement à la néphrectomie radicale.

Notre étude présentait quelques limitations. D'abord, le caractère rétrospectif supposait un certain nombre de biais de sélection. Par contre, toutes les études qui ont étudié la valeur de la néphrectomie partielle chez les patients avec cancer du rein stade T1b, étaient de type rétrospectif. (117, 118) Bien que la base de donnée SEER représente l'image la plus proche de la population générale comparativement aux bases de données provenant des centres de références, la base de donnée SEER est limitée par l'absence de plusieurs variables. Ainsi, l'incapacité d'ajuster les comorbidités et la fonction rénale préopératoire des patients représente une limitation dans notre analyse. Cependant, nous avons ajusté la mortalité non liée au cancer qui constitue un substitut pour la comorbidité des patients. Par ailleurs, d'autres facteurs nécessaires dans notre analyse ne sont pas disponibles dans la base SEER. On note : le type de néphrectomie partielle (ouverte, laparoscopique ou robotique), l'indication de la néphrectomie (absolue ou relative), les caractéristiques des hôpitaux (volume chirurgical, type universitaire etc.) et les caractéristiques tumorales (localisation des tumeurs).

## **Conclusion**

La néphrectomie partielle pour les patients avec cancer du rein stade T1b est sécuritaire en terme de contrôle oncologique en comparaison avec la néphrectomie radicale. Malgré ces résultats, la néphrectomie partielle est sous-utilisée dans la population. Ainsi, de nombreuses disparités ont été notées dans l'utilisation de la néphrectomie partielle. Ces problèmes devraient être traités dans les prochaines études.

## Bibliographie

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):9-29. Epub 2014/01/09.
2. Canadian Cancer Statistics 2013. Canadian Cancer Society.
3. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(17):1628-31. Epub 1999/05/11.
4. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(18):1331-4. Epub 2006/09/21.
5. Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2131-5. Epub 2008/04/22.
6. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2397-400; discussion 400. Epub 2006/11/07.
7. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J*. 2008;14(5):288-301. Epub 2008/10/07.
8. Tyson MD, Humphreys MR, Parker AS, Thiel DD, Joseph RW, Andrews PE, et al. Age-period-cohort analysis of renal cell carcinoma in United States adults. *Urology*. 2013;82(1):43-7. Epub 2013/05/28.

9. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *The Journal of urology*. 2013;190(5):1657-61. Epub 2013/05/15.
10. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(15):2027-31. Epub 2011/04/20.
11. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *American journal of epidemiology*. 2008;168(3):268-77. Epub 2008/06/12.
12. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):615-21. Epub 2011/07/12.
13. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Møller H, Helmer U, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1995;61(5):601-5. Epub 1995/05/29.
14. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1469-89. Epub 2013/09/13.
15. Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert opinion on biological therapy*. 2008;8(6):779-90. Epub 2008/05/15.

16. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(5):381-93. Epub 2004/05/04.
17. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, et al. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *European urology*. 2010;58(5):701-10. Epub 2010/09/08.
18. Bausch B, Jilg C, Glasker S, Vortmeyer A, Lutzen N, Anton A, et al. Renal cancer in von Hippel-Lindau disease and related syndromes. *Nature reviews Nephrology*. 2013;9(9):529-38. Epub 2013/07/31.
19. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *The Quarterly journal of medicine*. 1990;77(283):1151-63. Epub 1990/11/01.
20. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(5):1611-23. Epub 2001/10/05.
21. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic oncology*. 2002;7(4):135-40. Epub 2002/12/12.
22. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1742-6. Epub 2003/10/09.
23. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-32. Epub 2003/07/24.
24. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with

renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU international*. 2004;94(1):33-41.

Epub 2004/06/26.

25. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *The Journal of urology*. 2009;182(4):1287-93. Epub 2009/08/18.

26. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(4):973-80. Epub 2011/09/06.

27. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press. 2004.

28. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer*. 1997;80(5):987-9. Epub 1997/11/05.

29. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *The Journal of pathology*. 1997;183(2):131-3. Epub 1997/12/09.

30. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007;109(5):868-74. Epub 2007/01/31.

31. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(1):71-7. Epub 2003/12/31.



32. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(5):612-24. Epub 2003/04/30.
33. Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59(4):532-7. Epub 2002/04/03.
34. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2347-52. Epub 2012/06/16.
35. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(24):4991-5004. Epub 2004/12/22.
36. Chen F, Kishida T, Duh FM, Renbaum P, Orcutt ML, Schmidt L, et al. Suppression of growth of renal carcinoma cells by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer research*. 1995;55(21):4804-7. Epub 1995/11/01.
37. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2477-90. Epub 2005/12/13.
38. Chow GK, Myles J, Novick AC. The Cleveland Clinic experience with papillary (chromophil) renal cell carcinoma: clinical outcome with histopathological correlation. *The Canadian journal of urology*. 2001;8(2):1223-8. Epub 2001/05/29.
39. Klatte T, Han KR, Said JW, Bohm M, Allhoff EP, Kabbinar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urologic oncology*. 2008;26(6):604-9. Epub 2008/03/28.

40. Cindolo L, de la Taille A, Schips L, Zigeuner RE, Ficarra V, Tostain J, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: comprehensive analysis of 104 cases from multicenter European database. *Urology*. 2005;65(4):681-6. Epub 2005/04/19.
41. Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, Gill J, Jamshaid H, Aziz T, et al. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol*. 2013;20(3):e223-32. Epub 2013/06/06.
42. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(7):655-63. Epub 1982/10/01.
43. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1490-504. Epub 2013/09/13.
44. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(4):435-41. Epub 2004/04/17.
45. Kidney Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2014; Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
46. Ljungberg BC, N; Hanbury, D.C; Hora, M; Kuczyk, M.A; Merseburger A.S; Mulders, P.F.A; Patard, J.J; Sinescu I.C. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. 2013.
47. Lee C, You D, Park J, Jeong IG, Song C, Hong JH, et al. Validation of the 2009 TNM Classification for Renal Cell Carcinoma: Comparison with the 2002 TNM

Classification by Concordance Index. Korean journal of urology. 2011;52(8):524-30. Epub 2011/09/20.

48. Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. Cancer. 2005;104(5):968-74. Epub 2005/07/12.

49. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, Ionescu C, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007;121(11):2556-61. Epub 2007/08/11.

50. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(11):1316-22. Epub 2007/04/10.

51. Meskawi M, Sun M, Ismail S, Bianchi M, Hansen J, Tian Z, et al. Fuhrman grade [corrected] has no added value in prediction of mortality after partial or [corrected] radical nephrectomy for chromophobe renal cell carcinoma patients. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2013;26(8):1144-9. Epub 2013/02/02.

52. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2001;166(1):63-7. Epub 2001/07/04.

53. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N, Dal Bianco M, et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;43(6):663-9. Epub 2003/05/28.
54. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2146-51; discussion 51. Epub 2008/04/22.
55. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *European urology*. 2009;55(2):287-95. Epub 2008/08/22.
56. Karakiewicz PI, Jeldres C, Suardi N, Hutterer GC, Perrotte P, Capitanio U, et al. Age at diagnosis is a determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2008;2(6):610-7. Epub 2008/12/11.
57. Kutikov A, Egleston BL, Wong YN, Uzzo RG. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(2):311-7. Epub 2009/11/26.
58. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer research*. 1988;48(24 Pt 1):7310-3. Epub 1988/12/15.
59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2530-40. Epub 1999/11/24.

60. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1649-57. Epub 2001/03/17.
61. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(23):4559-66. Epub 2002/11/28.
62. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *European urology*. 2011;60(4):644-61. Epub 2011/07/12.
63. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(8):654-9. Epub 2005/07/16.
64. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *The Journal of urology*. 2011;185(6):2035-9. Epub 2011/04/19.
65. Kouba E, Smith A, McRackan D, Wallen EM, Pruthi RS. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *The Journal of urology*. 2007;177(2):466-70; discussion 70. Epub 2007/01/16.
66. Snyder ME, Bach A, Kattan MW, Raj GV, Reuter VE, Russo P. Incidence of benign lesions for clinically localized renal masses smaller than 7 cm in radiological

diameter: influence of sex. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2391-5; discussion 5-6. Epub 2006/11/07.

67. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006;68(4):737-40. Epub 2006/10/31.

68. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2217-20. Epub 2003/11/25.

69. Roos FC, Hampel C, Thuroff JW. Renal cancer surgery in the elderly. *Current opinion in urology*. 2009;19(5):459-64. Epub 2009/07/03.

70. Abouassaly R, Alibhai SM, Tomlinson GA, Urbach DR, Finelli A. The effect of age on the morbidity of kidney surgery. *The Journal of urology*. 2011;186(3):811-6. Epub 2011/07/27.

71. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118(4):997-1006. Epub 2011/07/19.

72. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *The Journal of urology*. 2006;175(2):425-31. Epub 2006/01/13.

73. Sun M, Abdollah F, Bianchi M, Trinh QD, Jeldres C, Thuret R, et al. Treatment management of small renal masses in the 21st century: a paradigm shift. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2380-7. Epub 2012/02/11.

74. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *The Journal of urology*. 2008;180(2):505-8; discussion 8-9. Epub 2008/06/14.
75. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *The Journal of urology*. 2013;190(2):407-16. Epub 2013/05/15.
76. Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., Del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy - how, what and when: report from an international consensus panel. *BJU international*. 2013. Epub 2013/10/15.
77. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MA, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *European urology*. 2012;62(3):491-504. Epub 2012/05/29.
78. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *The Journal of urology*. 2009;182(4):1271-9. Epub 2009/08/18.
79. Colombo JR, Jr., Haber GP, Jelovsek JE, Lane B, Novick AC, Gill IS. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology*. 2008;71(6):1149-54. Epub 2008/03/04.
80. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *The Journal of urology*. 2009;181(1):55-61; discussion -2. Epub 2008/11/18.

81. Sun M, Bianchi M, Hansen J, Trinh QD, Abdollah F, Tian Z, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with small renal masses: a retrospective observational analysis. *European urology*. 2012;62(4):696-703. Epub 2012/04/10.
82. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;59(4):543-52. Epub 2010/12/28.
83. Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD, et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2002;167(3):1257-62. Epub 2002/02/08.
84. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18. Epub 2001/07/04.
85. Hansen J, Sun M, Bianchi M, Rink M, Tian Z, Hanna N, et al. Assessment of cancer control outcomes in patients with high-risk renal cell carcinoma treated with partial nephrectomy. *Urology*. 2012;80(2):347-53. Epub 2012/06/16.
86. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(15):1629-35. Epub 2012/04/19.
87. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *European urology*. 2007;52(1):148-54. Epub 2007/01/24.



88. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *The Journal of urology*. 2009;181(1):35-41. Epub 2008/11/18.
89. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology*. 2002;60(6):998-1002. Epub 2002/12/12.
90. Van Poppel H. Efficacy and safety of nephron-sparing surgery. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2010;17(4):314-26. Epub 2010/04/23.
91. Becker F, Siemer S, Hack M, Humke U, Ziegler M, Stockle M. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *European urology*. 2006;49(6):1058-63; discussion 63-4. Epub 2006/04/25.
92. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *European urology*. 2010;57(3):466-71. Epub 2009/04/11.
93. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *The Journal of urology*. 2000;163(2):442-5. Epub 2000/01/27.
94. Gill IS, Colombo JR, Jr., Moinzadeh A, Finelli A, Ukimura O, Tucker K, et al. Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney. *The Journal of urology*. 2006;175(2):454-8. Epub 2006/01/13.

95. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*. 2007;51(6):1606-15. Epub 2006/12/05.
96. Sun M, Abdollah F, Shariat SF, Schmitges J, Trinh QD, Tian Z, et al. Propensity-score matched comparison of complications, blood transfusions, length of stay, and in-hospital mortality between open and laparoscopic partial nephrectomy: a national series. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(1):80-7. Epub 2011/10/15.
97. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *European urology*. 2007;51(3):614-20. Epub 2006/11/14.
98. Kim EH, Larson JA, Figenshau M, Figenshau RS. Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy. *Current urology reports*. 2014;15(1):377. Epub 2013/12/18.
99. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995;45(1):34-40; discussion -1. Epub 1995/01/01.
100. Iizuka J, Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, Ikezawa E, Takagi T, et al. Similar functional outcomes after partial nephrectomy for clinical T1b and T1a renal cell carcinoma. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012. Epub 2012/06/28.

101. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *The Journal of urology*. 2007;177(2):471-6. Epub 2007/01/16.
102. Bessedé T, Bigot P, Bernhard JC, Pignot G, Bouliere F, Verhoest G, et al. Are warm ischemia and ischemia time still predictive factors of poor renal function after partial nephrectomy in the setting of elective indication? *World journal of urology*. 2014. Epub 2014/04/05.
103. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351(13):1296-305. Epub 2004/09/24.
104. Kates M, Badalato GM, Pitman M, McKiernan JM. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *The Journal of urology*. 2011;186(4):1247-53. Epub 2011/08/19.
105. Sun M, Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, Hanna N, Abdollah F, et al. A non-cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy. *European urology*. 2012;61(4):725-31. Epub 2011/12/17.
106. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*. 2009;115(7):1465-71. Epub 2009/02/06.
107. Klatte T, Shariat SF, Remzi M. Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *The Journal of urology*. 2014;191(5):1209-17. Epub 2013/11/16.

108. Choueiri TK, Schutz FA, Hevelone ND, Nguyen PL, Lipsitz SR, Williams SB, et al. Thermal ablation vs surgery for localized kidney cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis. *Urology*. 2011;78(1):93-8. Epub 2011/05/10.
109. Davol PE, Fulmer BR, Rukstalis DB. Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. *Urology*. 2006;68(1 Suppl):2-6. Epub 2006/07/22.
110. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):662-72. Epub 2011/07/06.
111. Ramirez D, Ma YB, Bedir S, Antonelli JA, Cadeddu JA, Gahan JC. Laparoscopic radiofrequency ablation of small renal tumors: long-term oncologic outcomes. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2014;28(3):330-4. Epub 2013/10/26.
112. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1227-33; discussion 33-4. Epub 2008/02/19.
113. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1066-70. Epub 2004/02/10.
114. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2181-5, quiz 435. Epub 2004/05/06.

115. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *The Journal of urology*. 2009;182(6):2601-6. Epub 2009/10/20.
116. Weight CJ, Larson BT, Gao T, Campbell SC, Lane BR, Kaouk JH, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology*. 2010;76(3):631-7. Epub 2010/05/11.
117. Crepel M, Jeldres C, Perrotte P, Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology*. 2010;75(2):271-5. Epub 2009/12/08.
118. Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU international*. 2012;109(10):1457-62. Epub 2011/09/22.
119. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, Carini M, Carmignani G, Corti S, et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU international*. 2012;109(7):1013-8. Epub 2011/09/03.
120. Baillargeon-Gagne S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. *BJU international*. 2010;105(3):359-64. Epub 2010/01/22.
121. Du XL, Fang S, Coker AL, Sanderson M, Aragaki C, Cormier JN, et al. Racial disparity and socioeconomic status in association with survival in older men with

local/regional stage prostate carcinoma: findings from a large community-based cohort. *Cancer*. 2006;106(6):1276-85. Epub 2006/02/14.

122. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in medicine*. 1998;17(19):2265-81. Epub 1998/11/05.

123. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(3):278-85. Epub 2007/01/18.

124. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(1):10-29. Epub 2012/01/13.

125. Doeuk N, Guo DY, Haddad R, Lau H, Woo HH, Bariol S, et al. Renal cell carcinoma: stage, grade and histology migration over the last 15 years in a large Australian surgical series. *BJU international*. 2011;107(9):1381-5. Epub 2010/11/20.

126. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1317-23. Epub 2010/02/23.

127. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *The Journal of urology*. 2004;171(1):130-4. Epub 2003/12/11.

128. Abouassaly R, Alibhai SM, Tomlinson G, Timilshina N, Finelli A. Unintended consequences of laparoscopic surgery on partial nephrectomy for kidney cancer. *The Journal of urology*. 2010;183(2):467-72. Epub 2009/12/17.
129. Berndt SI, Carter HB, Schoenberg MP, Newschaffer CJ. Disparities in treatment and outcome for renal cell cancer among older black and white patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3589-95. Epub 2007/08/21.
130. Kates M, Whalen MJ, Badalato GM, McKiernan JM. The effect of race and gender on the surgical management of the small renal mass. *Urologic oncology*. 2012. Epub 2012/06/13.
131. Porter MP, Lin DW. Trends in renal cancer surgery and patient provider characteristics associated with partial nephrectomy in the United States. *Urologic oncology*. 2007;25(4):298-302. Epub 2007/07/14.
132. Cooperberg MR, Mallin K, Kane CJ, Carroll PR. Treatment trends for stage I renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2011;186(2):394-9. Epub 2011/06/18.
133. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology*. 2006;67(2):254-9. Epub 2006/01/31.
134. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113(1):78-83. Epub 2008/05/21.
135. Pignot G, Mejean A, Bernhard JC, Bigot P, Timsit MO, Ferriere JM, et al. The use of partial nephrectomy: results from a contemporary national prospective multicenter study. *World journal of urology*. 2014. Epub 2014/03/26.

136. Thompson RH, Kaag M, Vickers A, Kundu S, Bernstein M, Lowrance W, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *The Journal of urology*. 2009;181(3):993-7. Epub 2009/01/20.
137. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston B, Simhan J, Canter DJ, Teper E, et al. Assessing performance trends in laparoscopic nephrectomy and nephron-sparing surgery for localized renal tumors. *Urology*. 2012;80(2):286-91. Epub 2012/06/19.
138. Dulabon LM, Lowrance WT, Russo P, Huang WC. Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. *Cancer*. 2010;116(10):2316-21. Epub 2010/03/13.